

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KALP VE DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

DENEYSEL RÜPTÜRE ABDOMİNAL AORT ANEVİRİZMA MODELİNDE  
ERİTROPOETİNİN BÖBREK HASARINA ETKİSİ

EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON KIDNEY DAMAGE IN THE MODEL OF  
EXPERIMENTAL RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Uzmanlık Tezi

Dr.YAVUZ ÇAKIROĞLU

TRABZON 2011

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KALP VE DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

DENEYSEL RÜPTÜRE ABDOMİNAL AORT ANEVİRİZMA MODELİNDE  
ERİTROPOETİNİN BÖBREK HASARINA ETKİSİ

EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON KIDNEY DAMAGE IN THE MODEL OF  
EXPERIMENTAL RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Uzmanlık Tezi

Dr.YAVUZ ÇAKIROĞLU  
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gökalp ALTUN

TRABZON 2011

## İÇİNDEKİLER

|   |           |
|---|-----------|
| ÖNSÖZ   | I         |
| KISALTMALAR   | II        |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                               | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                              | <b>3</b>  |
| 2.1. AORT ANEVİZMALARI                                | 3         |
| 2.2. ŞOK  | 12        |
| 2.3. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI                        | 19        |
| 2.4. ERİTROPOETİN                                     | 33        |
| <b>3. MATERYAL METOD</b>                              | <b>38</b> |
| 3.1. DENEY HAYVANLARI                                 | 38        |
| 3.2. DENEY PROSEDÜRÜ                                  | 38        |
| 3.3. DENEYSEL ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE AORTİK İ/R TEKNİĞİ   | 40        |
| 3.4. GRUPLAR VE ÖZELLİKLERİ                           | 41        |
| 3.5. ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ                          | 41        |
| 3.6. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER                        | 42        |
| 3.7. BÖBREKDOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ       | 45        |
| 3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM                             | 45        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                    | <b>48</b> |
| 4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ                             | 48        |
| 4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ   | 49        |
| 4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ | 56        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                    | <b>59</b> |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>                           | <b>67</b> |
| <b>7. ÖZET</b>  | <b>70</b> |
| <b>8. SUMMARY</b>                                     | <b>72</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                   | <b>74</b> |

## ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca çalışmalarında ve bu tezi tamamlamamda büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Gökalp ALTUN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Kalp ve Damar Crrahisi ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve eğitimimde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Fahri ÖZCAN'a ve diğer öğretim üyesi hocalarım sayın Prof. Dr. Ali CİVELEK, Prof. Dr. İslam KAKLIKKAYA, Doç. Dr. İsmail KORAMAZ, Dr. K. Yaşar GÜVEN'e teşekkürlerimi sunarım.

6 yıllık eğitimim süresinde her zaman yanımda olan, desteğini hep görmüş olduğum ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Yard. Doç. Dr. Zerrin PULATHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Dr. Sefer USTA'ya ve Dr. Hasan MOLLAHÜSEYİNOĞLU'na ve Doç. Dr. Esin YULUĞ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta Dr. Murat Şaban ERGENE ve tüm asistan arkadaşlarıma, beni her konuda destekleyen ve hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili eşim Dr. Hatice ÇAKIROĞLU'na evimin neşe kaynağı kızlarım Beril ve Beren ile beni yetiştiren ve her konuda yanımda olduklarını hep hissettiren çok değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yavuz ÇAKIROĞLU

2011-TRABZON

## KISALTMALAR

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ARDS:</b>  | .....Adult Respiratory Distres Syndrome  |
| <b>AAA:</b>   | .....Abdominal Aort Anevrizması          |
| <b>ATP:</b>   | .....Adenozin Tri Fosfat                 |
| <b>AMP:</b>   | .....Adenozin Mono Fosfat                |
| <b>AKK:</b>   | .....Aortik Kros Klemp                   |
| <b>ABY:</b>   | ..... Akut Böbrek Yetmezliği             |
| <b>D.P.G:</b> | ..... Difosfogliserat                    |
| <b>DiC:</b>   | .....Dissemine İtravasküler Kuagulopati  |
| <b>C5a:</b>   | .....Kompleman 5a                        |
| <b>CVP:</b>   | .....Santral Venöz Basınç                |
| <b>Ca:</b>    | ..... Kalsiyum                           |
| <b>CSP:</b>   | .....Sirküle Eden Şok Proteinleri        |
| <b>EPO:</b>   | .....Eritropoetin                        |
| <b>HOCl:</b>  | ..... Hipoklorik Asit                    |
| <b>H2O2:</b>  | .....Hidrojen Peroksit                   |
| <b>IL:</b>    | .....İnterlökin                          |
| <b>INF:</b>   | .....İnterferon                          |
| <b>ICAM:</b>  | .....İntrasellüler Adhezyon Molekülü     |
| <b>İ/R:</b>   | ..... İskemi Reperfüzyon                 |
| <b>İRAA:</b>  | ..... İnfarenal Abdominal Aorta          |
| <b>KOAH:</b>  | .....Kronik Obstructif Akciğer Hastalığı |
| <b>LT:</b>    | ..... Lökotrien                          |
| <b>LTB4:</b>  | .....Lökotrien B4                        |
| <b>MDA:</b>   | .....Malondialdehid                      |
| <b>MPO:</b>   | .....Miyeloperoksidaz                    |
| <b>NO:</b>    | .....Nitrik oksit                        |

**O<sub>2</sub>-:**..... Süperoksit  
**OH-:**..... Hidroksil  
**PMNL:**.....Polimorfonükleer lökosit  
**PAKB:**.....Pulmoner Alveolar Kapiller Basınç  
**PECAM:**.....Platelet Endothelial Cell Adhezyon Molekülü  
**PAF:**.....Trombosit Aktive Edici Faktör  
**ROS:**.....Reaktif Oksijen Türevleri  
**SF:**.....Serum Fizyolojik  
**SOR:**.....Serbest Oksijen Radikalleri  
**SR:**.....Serbest radikal  
**tPA:**.....Doku Plazminojen Aktivatörü  
**TNF- $\alpha$ :**.....Tumor Nekrozis Faktör Alfa  
**TNF:**.....Tümör Nekrozis Faktör  
**TXA<sub>2</sub>:**.....Tromboksan A<sub>2</sub>  
**VCAM:**.....Vascular Cell Adhezyon Molekülü

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İskemi ve reperfüzyon (İ/R) hasarı, damarsal patolojiler ve cerrahisi sonrası gelişebilen ve en çok korkulan komplikasyonlardan biridir. İskemi, dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan gereksiniminin dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan atık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılmaması olarak tanımlanır. İskemiye bağlı doku hasarında hücre enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi hücre ölümüne sebep olmaktadır. İskemik dokuda geri dönüşsüz hücre hasarını önlemek, hücrenin rejenerasyonu ve toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Hücrelere yeniden oksijenin sunulması ile birlikte reaktif, radikal oksijen molekülleri hızla ortaya çıkmakta ve iskemik dokuda iskeminin oluşturduğu hasardan daha fazla bir hasara sebep olmaktadır(1).

Son yıllarda İ/R hasarının tedavisi üzerindeki araştırmalar artmıştır. Gen bilimi ve kök hücre teknolojisindeki gelişmeler bu konu üzerine olan yönelimi daha da aktüel hale getirmiştir. Bir yandan iskemi nedenleri araştırılırken diğer yandan iskemiye maruz kalan organ hasarları ve tedavi yöntemleri hala araştırılmaktadır.

İskemiye bağlı organ hasarları düşünüldüğünde, vucutta bir organı besleyen bir damarın tıkanması, o organa ait fonksiyon bozukluklarına sebep olurken, vücudun en büyük atar damarı olan aortun hasar görmesi hayatı sonlandırabileceği gibi bir veya birkaç organ hasarı ile karşımıza gelebilir. Hiç şüphe yok ki abdominal aortanın hasar görmesi ve buna bağlı olarak doku perfüzyonunu bozulması sonucunda en büyük zararı görececek organların başında böbrekler gelmektedir(2).

Günümüzde aort anevrizma ve disseksiyonları üzerine cesaretle gidilmesi ve bu konu üzerinde yapılan başarılı çalışmalar sonrasında bu hastalıklara bağlı ölümler giderek azalmaktadır(3). Abdominal Aort Anevrizmasının (AAA) rüptürü sonrasında gelişen batın içi kanama nedeni ile oluşan hipovolemik şok, organlarda iskemiye neden olmaktadır. Acil cerrahiye alınan hastalarda operasyon tekniklerine ve aortun kelmplenmesine bağlı olarak

ikincil bir iskemi meydana getirilmekte ve organlardaki iskeminin derecesi artabilmektedir. Operasyondan sonrasında da reperfüzyon nedeniyle yakın ve uzak organlarda hasar meydana gelebilmektedir(4,5,6,7,8).

Ancak primer hastalığa bağlı komplikasyonlarla cerrahiye bağlı komplikasyonların birbirine çok yakın olması hala en büyük sorun olarak karşımızda durmaktadır. İşte bu durum ‘‘cerrahi uygulansın mı?, uygulanmasın mı?’’ tartışmalarını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenlerden dolayı iskemi ve reperfüzyon hasarının önlenmesinde veya azaltılmasında, bir çok yeni cerrahi metod ve yeni medikal yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Böbreklerde üretilen eritropoetin (EPO), kemik iliğini etkileyerek kök hücrelerinin farklılaşmasını uyarır. Böylece eritrositlerin oluşumunu sağlar ve kan yapımının denetlenmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle böbrekte dolaşan kanın hipoksi derecesi gibi çeşitli etkenler, EPO’nun üretimini uyarmaktadır. Ayrıca EPO’nun anti apoptotik, anti oksidan, anjiyojenik ve nöroprotektif etkileri aracılığıyla iskemiye karşı koruyucu etki gösterdiği birçok çalışmalarda görülmüştür(9).

Bir yandan cerrahi tekniklerin artması diğer yandan her gün gelişen tıbbi yaklaşımlar EPO’ya olan ilginin de artmasına zemin hazırlamaktadır. Kan yapımında EPO’nun üretildiği organ olan böbreklerin iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı zarar görmesi halinde dışarıdan verilen EPO ile, bu hasarın ne kadar azaltılabileceği merak konusudur.

Bu deneysel çalışmada, oluşturulan sıçan infrarenal Ruptüre Abdominal Aort Anevrizması (İRAAA) modeliyle hemorajik şok ve İ/R sonrası meydana gelen böbrek hasarına karşı EPO’nun koruyucu etkisini göstermeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AORT ANEVİRİZMALARI

#### 2.1.1. Aort Cerrahisinin Tarihsel Gelişimi.

Anevrizmanın ilk tarifi yunanlı bilim adamı Galen tarafından 'arterlerde genişleme' olarak tanımlanmıştır. M.Ö.2.yy'da anevrizma tedavisi ile ilgili birçok yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır. Anevrizmanın modern anlamda ilk tedavisi, 1951 yılında Charles Dubois tarafından infrarenal aort anevrizmasını rezeke edip aortik homogreft interpoze edilerek gerçekleştirilmiştir. Cooley ve DeBakey 1955 yılında Kalp-Akciğer pompasını kullanarak, assenden aort ve 1957 yılında arkus aorta anevrizmasını tamir etmişlerdir. Torakoabdominal aort anevrizması tamiri ise 1965 yılında Crawford tarafında gerçekleştirilmiştir.

AAA'lar genelde ateroskleroz zemininden köken alırlar ve ABD'deki ölüm nedenleri arasında 13. sırada yer almaktadır. Yılda yaklaşık olarak 15000 kişi AAA nedeni ile kaybedilmektedir(10). AAA'nın doğal seyri, genişleme ve rüptürdür(11). Modern tanı yöntemlerinin gelişmesine ve yaşlı popülasyonun artmasına bağlı olarak toplum içindeki AAA sıklığında son yıllarda bir artış izlenmektedir(12). Gelişmiş ülkelerdeki semptomatik AAA sıklığında iki kat artış bildirilmektedir(13).

Anevrizması tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %50'si 5 yıllık süre içerisinde rüptür nedeniyle ölmektedir(14,15). Acil cerrahi tamir rüptürün önlenmesinde etkilidir ve mortalite oranı %2- 5 kadar düşüktür(16,17). Ancak acil cerrahi tamir hastaların %15-30'unda önemli derecede morbiditeye neden olur(18).

Hammond ve Garfinkel yaptıkları çalışmada hipertansiyon ve sigara içiminin AAA gelişimi açısından ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır(19). Otopsi serilerinde AAA'ya sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat daha fazla rastlandığı tespit edilmiştir(20). Cronenwett ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada AAA'lı hastalarda hipertansiyonun

oldukça sık rastlandığını bildirmişlerdir(21) ve sigara içimi ile hipertansiyonunda başlı başına anevrizma rüptürünün en belirleyici göstergesi olarak tespit edilmişlerdir. Bunun yanında genetik yada biyokimyasal mekanizmalar zemininde anevrizma gelişimine eğilimli kişilerin bulunması, risk faktörleri arasında olayın gelişimini hızlandıran bu iki faktörün de bulunma olasılığını güçlendirmektedir(22). Tilson ve Dang 1981 yılında abdominal aort anevrizmalı olgularda ailesel geçişin de olduğunu ortaya koymuşlardır(23). Norrgard ve ark. olguların %18'inde birinci dereceden yakınlarında da anevrizmatik hastalık olduğu gözlemlenmiştir(24). Günümüzde yaygın olan görüş, abdominal aort anevrizması gelişiminde genetik faktörlerin, olguların tümünde olmasa bile en azından bir grubunda var olduğunu göstermektedir.

Yapılan araştırmalarda, anevrizmatik aortadaki elastin içeriğinin belirgin derecede düşük bulunmuştur. Summer ve ark. anevrizmal aortadaki protein matriksinin belirgin olarak farklı ve elastin içeriğinin düşük olduğunu ilk kez ortaya koymuşlardır(25).

### **2.1.2. Abdominal Aort Anevrizmaları**

Ortalama olarak erişkinlerde infrarenal abdominal aortanın eksternal çapı; erkeklerde 2,3 cm, kadınlarda ise 1,9 cm dir. Anevrizma tanım olarak aortun herhangi bir segmentinde aort çapının o bölge için olması gereken çapın iki kat ve daha fazla genişlemesidir(26). Klinik olarak renal arterlerin çıkışının altındaki abdominal aort segmentini tutan anevrizmalara abdominal aort anevrizmaları denir. Vücutta gözlenen anevrizmaların %55'i abdominal aort anevrizmasıdır. Aortanın tüm segmentleri içerisindeki anevrizmaların ise %80'i abdominal aort anevrizmasıdır. Crawford serisinde aort anevrizmalarının %80'i AAA, %12 inen aort anevrizması, %5.5 çıkan aort, %2.5 torakoabdominal anevrizmalardır. Kadın/erkek oranı: ¼ dür(27,28). Genel popülasyonda görülme sıklığı 60 yaş üzerindeki kişilerde %3 iken, 60 yaş üzerindeki hipertansif erkeklerde ise %12'ye kadar çıkar(27). Periferik damar hastalığı olan 60 yaş üzerindeki hastalarda ise sıklığı %15 dir.

Aort boyunca elastin ve kollagen içerikleri farklıdır(28). Elastin elastikiyet, kollagen ise yapısal destek için gereklidir. Elastik dokunun kaybı progressif olarak dilatasyona yol açar. Dilate olan aort kısmında kollagen konsantrasyonu azalır ve aort duvarı daha zayıf bir hale gelir. Artmış aort çapı incelmiş duvar sonuç olarak rüptüre zemin hazırlar.

### **2.1.2.1. Abdominal Aort Anevrizmaları Etiyolojisi**

AAA etiyolojisinde birden fazla etiyolojik faktör rol oynamaktadır. Bu parametreler Marfan sendromu gibi kalıtsal geçişi, ileri yaşı, sigara içimini, mediyal dejeneratif hastalığı, kistik mediyal nekrozu, ateroskleroza, hipertansiyonu, aort diseksiyonunu, travmaları, enfeksiyonu ve aortit gibi birçok hastalığı kapsayan geniş bir yelpazede bulunur(29,30,31,32).

### **2.1.2.2. Abdominal Aort Anevrizmalarının Patogenezi**

Abdominal aortada hemen hemen hiç vazovazorum yoktur. Elastin miktarı renal arterden hemen sonra son derece azalır. Dolayısıyla aortanın bu segmentinin elastikiyeti azalmıştır. Torasik aortanın başlangıcından itibaren abdominal aortik bifurkasyona doğru aorta çapı giderek azalır. Hem bu özellik, hemde periferik arterlerden yansıyan basınç dalgası nedeniyle infrarenal aortanın bifurkasyona kadar duvar tansiyonu artmıştır.

Aorta çapının herhangi bir nedenle artmaya başlaması, mural tansiyonu artırarak anevrizmayı giderek daha da büyütür. Laplace kanununa göre duvar gerimi, ( $T = P \times r / h$ ) hem damar içi basıncına, hem de damar çapına bağlı olarak artar. Anevrizmatik arter duvarının incilmesi de duvar tansiyonunu artıran diğer bir faktördür. Sonuç olarak basıncın artması, damar çapının artması ve damar duvarının incilmesi anevrizmaya gidişi ve rüptürü hızlandırır. Eğer, mural tansiyon damar duvarının tensile gerginliğini (damar duvarı dayanıklılığını) aşarsa rüptür oluşur.

### **2.1.2.3. Rüptürü Oluşturan Risk Faktörleri**

Anevrizmanın çapı, anevrizmalarda rüptürü belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Çapın 5 cc den fazla olması halinde rüptür olasılığı kuvvetlenmektedir ve anevrizmanın çapının bunun üzerinde artması rüptür riskini paralel olarak arttırmaktadır. Crawford ve arkadaşları rüptüre anevrizmaların %88'inde çapın 10 cm'nin altında, %23'ünde ise çapın 6 cm'nin altında olduğunu tespit etmişlerdir(33). Kronik obstructif akciğer hastalığının (KOAH) varlığı anevrizma rüptüründe çok önemli bir belirleyicidir. Sigara içme hikayesinde rüptürü belirleyen önemli bir faktördür. Yaşlanmaya bağlı olarak anevrizma rüptürü sıklığıda dramatik olarak artmaktadır. Rüptür riskinin bir diğer göstergesinde ağrının varlığıdır(34). Ağrının varlığında cerrahi düşünülmelidir. Ayrıca anevrizmalarda

renal yetmezliğin varlığı rüptür için bir risk faktörüdür. Rüptür konusunda etiyojinin bir faktör olup olmadığı tartışmalıdır.

KOAH'ın torakoabdominal aort anevrizma cerrahisi sonrasında erken dönem sonuçlarını olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir(35). Preoperatif dönemde solunum fonksiyon testlerinin ve arteryal kan gazı analizinin yapılması, bunun sonucunda gerekli ise tedavinin planlanması önemlidir.

#### **2.1.2.4. Semptom ve Bulgular:**

Genellikle asemptomatik olurlar(36). Ağrı, yandaş organlara bası olabilir; Rekürren laringeal sinir basısına bağlı olarak ses kısıklığı gelişebilir(37). Özefagus basısına bağlı olarak yutma güçlüğü, hematemez ve melena meydana gelebilir(38). Bronş basısına bağlı olarak hemoptizi, öksürük, wheezing, pnömoni görülebilir. Renal, visseral ve alt extremitte arterlerinde emboli oluşabilir. Spinal kordu besleyen arterlerin embollizasyonu veya trombozu sonucunda nörolojik semptomlar meydana gelebilir. Safra kanallarının tıkanmasına bağlı kolanjit atakları ve sarılık görülebilir. Aorta kaval fistülizasyona bağlı olarak kalp yetmezliği gelişebilir ve batında pulsatil kitle palpe edilebilir. Bu hastalar sıklıkla önemli risk faktörleri içerir. Hollier ve ark. Tarafından 1988 yılında yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalığı %67, inme veya geçici iskemik atak %12, KOAH %42, kronik böbrek hastalığı (KBY) %38, diyabetes mellitus %6 ve kronik sigara kullanımı %90 olarak tespit edilmiştir(39).

#### **2.1.2.5. Abdominal Aort Anevrizmalarını İzlemi**

Yapılan çalışmalar, tedavi edilmeyen AAA'nın mortalite oranlarının yüksek olduğunu ortaya koymaktadır(40,41). Bu çalışmalara göre 4 veya 5 cm'den büyük olan tüm anevrizmalarda elektif cerrahi uygulanmalıdır.

Yüksek riskli hastalarda abdominal aort anevrizması olasılığı ultrasonografi ile araştırılmalıdır. Yüksek riskli hastalar olarak adlandırılacak gruplar arasında AAA'sı olan hastaların birinci derece yakınları, 50 yaşın üzerindeki hipertansif hastalar, koroner ateroskleroza ya da periferik damar hastalığı olan kişiler sayılabilir(13,42). Bu amaçla kullanılan ultrasonografi, acil durumlarda anevrizmayı göstermede, anevrizmanın boyutları hakkında oldukça güvenilir bilgiler vermesi ve rüptürü tespit edebilmesi, kontrast madde kullanılmaması ve acil şartlarda hasta yatağında hızlı bir şekilde uygulanabilmesi nedeni

ile klinik uygulamalarda genellikle ilk tercih edilen noninvaziv tanı aracıdır. Günümüzde kontrastlı bilgisayarlı tomografi elektif anevrizma cerrahisinden önce rutin olarak kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Tanı, operabilite, lezyonun anatomik yayılımı ve yandaş karın içi anomaliler bu yöntem ile kolaylıkla saptanabilir. MRI, aortagrafinin kontendike olduğu durumlarda, anatomik yapı ve kan akımı hakkında kontrast maddeye gerek kalmadan önemli bilgiler vermektedir.

Klinik muayene ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tetkiklerinden sonra anevrizma ile ilgili bazı özel sorunlar varsa arteriografi çekilmesi önerilebilir. Ancak arteriografinin rutin uygulamada gereksizdir ve tercih edilmez.

Tanı genellikle rutin klinik muayene, ultrasonografi ya da başka bir nedenle yapılmış bilgisayarlı tomografi sırasında tesadüfen konulur. Bazı hastalar abdominal aort anevrizmalarının seyrek görülen farklı klinik tabloları ile başvurabilirler. Bunlar arasında kronik rüptür(43,44), inflamatuvar anevrizma(45,46), aortavenöz fistül(47,48), enfekte anevrizma(49), aortaenterik fistül(50) ve ateroembolizm sayılabilir(41,51).

AAA cerrahisine giren hastalarda, rutin monitorizasyona ilave olarak mutlaka santral venöz basınç (CVP) ve invaziv arteriyel basınç takibi yapılmalıdır. EKG sürekli olarak izlenmeli ve ST-T segmentlerine operasyon sırasında meydana gelebilecek iskemik değişiklikler açısından dikkat edilmelidir(52).

Cerrahiye alınan hastalarda anestezi induksiyonu, abdominal eksplorasyon, aort klempanjı ve mezenterik traksiyon sırasında hipertansif ve hipotansif periyotlar halinde önemli hemodinamik değişiklikler izlenebilir(53,54).

#### **2.1.2.6. Kanama ve Kan Transfüzyonu**

Kanama ve aşırı kan transfüzyonları hastaların %3'ünde morbidite nedenidir. Elektif olgularda ortalama kan kaybı 2150 ml ( $\pm$ 1150 ml) düzeyindedir(41,55). Operasyonlarda fazla miktarda kan kullanılması miyokard infarktüsü, pulmoner yetmezlik, böbrek yetmezliği ve ölüm oranlarını belirgin şekilde arttırmaktadır

#### **2.1.2.7. Renal Koruma**

Böbrek yetmezliği AAA cerrahisi sırasında %2 ile %30 arasında değişen oranlarda görülmektedir(56). Özellikle rüptüre AAA operasyonlarından sonra çok önemli bir sorun oluşturmaktadır. Abdominal aort operasyonuna yandaş olarak renal arter konstrüksiyonu

uygulanan hastalarda böbrek yetmezliği oluşma olasılığı daha fazladır(57). Aortun renal arterlerin proksimalinden klempe edildiği, sol renal venin bağlandığı ya da preoperatif böbrek yetmezliğinin bulunduğu olgularda benzer şekilde postoperatif böbrek yetmezliği oluşma oranları daha yüksektir(58). Böbrek yetmezliği görülme olasılığının azaltılması sıvı tedavisine özen gösterilmesine, miyokard fonksiyonlarının ve kalp debisinin yeterli düzeyde tutulmasına, hipotansiyondan kaçınılmasına ve renal doz dopamin, mannitol ve diğer diüretiklerin kullanılmasına bağlıdır(59,60).

AAA operasyonlarında, hastalarda hipotermiden kaçınılması, I/R hasarının etkilerinin azaltılması açısından son derecede önemlidir.

### **2.1.3. Rüptüre AAA'ları**

AAA'da mortaliteyi düşürmenin en etkin yolu erken tanı koyarak rüptüre olmadan elektif şartlarda opere etmektir. Elektif aort operasyonu cerrahi sonrası mortalite %1- 4 düzeyindeyken, RAAA'da mortalite yaklaşık olarak %40-50 düzeyindedir(61,62).

#### **2.1.3.1.Tanı**

Tanının hızlı ve doğru olarak konulması AAA'da prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. İlk fizik muayene sırasında şüphelenilerek RAAA tanısı konan hastalarda mortalite %35'iken, rüptürün atlandığı ve kardiyopulmoner arrest gelişenlerde mortalite %75'lere çıkmaktadır(63).

Rüptüre anevrizmaların %94'ünde ani başlayan karın ağrısı vardır ve %50'nin üzerindeki hastalarda bel ağrısı vardır(64). Bununla birlikte aterosklerotik anevrizmanın rüptüre olduğu hastalarda, hemorajik şokun var olan miyokard iskemisini arttırarak EKG'de iskemik değişiklikler oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. CVP ölçümü ve pulmoner arter katateri ile kalbin dolma basınçlarının değerlendirilmesi, kardiyojenik şok ile hipovoleminin ayırıcı tanısını sağlar.

RAAA'da zaman kaybedilmemelidir, hızlı bir şekilde ameliyathaneye alınmalıdır. Anestezi indüksiyonu için minimumda olsa bir zamana ihtiyaç vardır. Santral ven kateterizasyonu veya pulmoner arter kateterizasyonu yapılmalıdır. Standart fazla miktarda banka kanı kullanımı, hastalarda post operatif devrede gelişen pulmoner komplikasyonların en önemli nedenlerindedir. Hipotermik kuagulopati, kardiyovasküler sistemde depresyona neden olmakta ve hastanın metabolizmasında önemli değişikliklere yol açmaktadır(65).

### **2.1.3.2. Cerrahi Teknik**

Operasyonun başarısını belirleyen önemli faktörlerden biri anevrizmatik aortanın proksimal kontrolün sağlanmasıdır. Kanama özellikle periferik damar direncinde ve kan basıncında düşmeye neden olur. Sonuçta kalp debisi azalır. Debinin azalması miyokardiyal iskemiye ve ejeksiyonunda azalmaya neden olarak hastanın kaybedilmesiyle sonlanabilir.

Rüptüre olgularda suprarenal klemp konularak proksimal kontrolün sağlanması özellikle anastomozun süratli yapılmasına olanak sağlar. Anevrizma cerrahisi sırasında distal damar kontrolü her iki ana veya eksternal iliyak arterlerden sağlanmaktadır.

Aort klempinin kaldırılmasından sonra meydana gelebilen deklemping şok özellikle rüptüre aort anevrizmalı hastalarda sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Vazoaktif maddeleri içeren iskemik kanın klempin kaldırılmasıyla birlikte ekstremitelerden kalbe dönmesi bu olayın temel nedenlerinden biri olarak gözükmektedir. Tüm bu faktörler ortak olarak kardiyak debinin azalması ve hipotansiyonun gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Normalde ekstremitelere total kardiyak debinin %6'sı giderken proksimal klemp sırasında bunun %1'in altına düştüğünü yapılan deneysel çalışmalar göstermektedir. Klempin kaldırılmasıyla bu oran bir anda %20'lere yükselmekte ve proksimalde hipotansiyona neden damaktadır. Sonuçta iç organlara giden kan miktarı azalmaktadır.

### **2.1.4. RAAA Cerrahisi Komplikasyonları:**

Kanama ile ilgili sorunlar anastomoz ve çevre dokulara bağlıdır(66). Bunun yanında lumbal arterlerden meydana gelen kanamalar ve koagülopatiler de diğer önemli kanama nedenleridir(67). Abdominal aorta etrafında sol renal ven, inferior vena kava, gonadal ven, inferior mezenterik ven ve ana iliyak ven gibi yaygın venöz ağ mevcuttur. Bun venler cerrahi sırasında dikkat edilmez ise yaralanabilir ve katastrofik kanamalara neden olabilir.

**2.1.4.1. Ateroembolizm:** RAAA'da ateroembolizmin en sık rastlanan ve bilinen nedeni ise trash embolidir. Proksimal klempin konulmasından ve anevrizmanın ellenmesinden önce iliyak arterler düzeyinde distal klempin konması bu komplikasyonu azaltmaktadır. Bunun dışında superior mezenterik arter, lumbal, renal, inferior mezenter hatta iliyak arterlere anevrizma cerrahisi sırasında ateroembolizasyon olabilir.

Mezenterik arterin embolizasyonu kendini karında hassasiyet, taşikardi, ateş, lökositoz ve düşük periferik damar direnciyle gösterir(68). Bu tür hastalar septik şoka girerek

kaybedilebilir. Septik şokun en karakteristik hemodinamik bulgusu taşikardi ve hipotansiyondur.

**2.1.4.2. Akut Böbrek Yetmezliği :** Anevrizma cerrahisi sonrası gelişen ABY olguların %50-90'ında ölüme neden olmaktadır(65,69). Hastalığın prognozundan ise, ilerlemiş yaş, iskemik kalp hastalığı, renal damarlardaki tıkaçıcı hastalık, renal fonksiyon bozukluğu ve hastanın diyalizi iyi tolere edememesi sorumludur.

ABY'de en önemli iki etiyolojik faktör, nefrotoksisite ve iskemik böbrek hasarıdır(70). Böbrekle ilgili olarak oluşabilecek en kötü olaylardan biri böbreğin iskemik hasarıdır. Bu tür bir olay hipovolemik veya kardiojenik şok, uzamış renal arter klempanjı ya da ateroembolizm sonucu meydana gelebilir.

ABY oligürik, poliürik ya da geç oligürik yetmezlik şeklinde olabilir(70). Poliürik böbrek yetmezliğinde prognoz daha iyidir(71). Geç oligürik ABY'de prognoz kötüdür ve diyaliz hemen hemen her zaman gerekli olmaktadır(70). Hastalara öncelikle yeterli kan volumü ve sıvı verilerek hemodinamik durum optimize edilmelidir. Oligürinin devam etmesi ABY'nin bir göstergesidir.

Renal rezervleri azalmış ya da anevrizma ile birlikte renal arter hastalığı olan kişiler ve infrarenal aortada ciddi ateromatöz dejenerasyonu olan hastalar ABY gelişimi için yüksek risklidir. Aort anevrizmasıyla eş zamanlı olarak renal arter darlığı bulunan hastalarda, bu darlık mutlaka tedavi edilmelidir. Bu durum önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu tür olgularda iki seçenek vardır, ya stent uygulanması ya da aort anevrizma cerrahisi sırasında eş zamanlı olarak renal artere aortarenal by-pass yapılmasıdır.

Son çalışmalar debris materyali, tübüler epitel, hemoglobin ve myoglobin gibi maddelerle renal tübüllerin bloke edilmesinin ABY'deki oligüri ve renal disfonksiyonun primer mekanizması olduğunu ortaya koymuştur. Yeterli diürezin sağlanması tübüler sıvı filtrasyonunu arttırarak nefronlardaki debris materyallerini yıkar ve tübüler tıkanıklık meydana gelmesini önler(70).

**2.1.4.3. Üreter Yaralanması:** Genellikle belirgin perigreft fibrozisi olan reoperatif aort cerrahisi sırasında görülür. Bunun yanında daha önceden pelvik cerrahi geçiren, pelvik radyasyona maruz kalan hastalarda ya da inflamatuvar anevrizmalarda üreterin yaralanma



olasılığı vardır(72). Üreter yaralanmasında en sık rastlanılan yer üreterin iliak damarları çaprazladığı bifürkasyon bölgesidir(73).

**2.1.4.4. Empotans:** Aort anevrizması nedeniyle opere olan yaşlı hastalarda empotans sık rastlanan bir bulgudur(74). Damarsal empotans genellikle proksimal hipogastrik tıkaçıcı arter hastalığına veya hipogastrik sistemdeki distal küçük damar tıkanıklıklarına bağlıdır(75). Anevrizma tamiri yapılan hastalarda pulsatil hipogastrik kan akımının korunması empotans gelişme şansını azaltacaktır.

**2.1.4.5. Paralizi:** Rüptüre infrarenal anevrizma cerrahisinden sonra alt ekstremitelerde paralizi görülme olasılığı %2.3 gibi çok yüksektir(76). Paralizi gelişmesinde, anterior spinal arter kan akımındaki azalma veya kesilme, şok durumu ve akut bilateral hipogastrik arter tıkanıklığı önemli rol oynar.

**2.1.4.6. Kolon iskemisi:** Sol kolonun rezeksiyon gerektiren transmural infarktüs, rüptüre anevrizma cerrahisi sırasında %7-10'a kadar yükselmektedir(77). Kolon iskemisinin en önemli nedenleri sol kolonun primer ve kollateral kan akımının ateroskleroz, embolizasyon, tromboz ve ligasyon sonucu kesilmesi yada sol kolon mezenterik damarlarının gerilmeye bağlı zedelenmesidir

**2.1.4.7. Greft enfeksiyonları:** Abdominal prostetik greftlerdeki enfeksiyon sıklığı %1-2 arasındadır(78). Greftlerin distal anastomozlarının kasık bölgesine yapıldığı olgularda bu sıklık üç kat artış göstermektedir. Bunun yanında rüptüre anevrizma nedeniyle opere edilen olgularda da üç kat fazla enfeksiyon izlenmektedir

**2.1.4.8. Aortaenterik fistül:** Aorta ile gastrointestinal trakt arasındaki fistüller anevrizma cerrahisinin öldürücü bir komplikasyonudur(79). En önemli nedenler arasında greft enfeksiyonu, sütür hattındaki bozulmalar, yalancı anevrizma oluşumu, greft ve gastrointestinal trakt arasına canlı dokuların yerleştirilememesi sayılabilir.

**2.1.4.9. Greft Trombozu:** Perioperatif greft tıkanıklıklarında sorun genellikle teknik hatalardır. İntra operatif greft tombozunu ortadan kaldırmak için önerilen sistemik heparinizasyon, anevrizma cerrahisine giren tüm hastalarda uygulanmalıdır(66).

Operasyondan saatler ya da günler sonra oluşan greft trombozu soğuk, nabızların alınamadığı bir ekstremitte ile kendini belli eder. Bu hastalar heparinize edilmeli ve tekrar operasyona alınmalıdırlar.

## **2.2. ŞOK**

Organizmanın homeostazisi sağlamak için gösterdiği nöroendokrin, metabolik ve immünolojik olaylar yumağıdır. Vücut dokularında hipoksiye ve metabolizmanın bozulmasına neden olan kan dolaşımı ve doku perfüzyonu azalmasıdır.

Şok, birden çok sebeple ortaya çıkabilen, hafif, orta ve yaşamı tehdit edebilecek kadar ağır formları olan patofizyolojik bir durumdur. 19.yy da Claude Bernard, organizmada “iç ortamın” dengede olmasının varolmanın ana şartı olduğunu ileri sürerek, şokun patofizyolojisi ile ilgili ilk somut gözlemi ortaya koymuştur(80). Cannon WB. ise organizmanın homeostazisi sağlayabilme kapasitesini yaşam gücü ile ilişkilendirmiştir(81). 1831 yılında Latta ve O’Shaughnessy kolera hastalarını intravenöz yoldan sodyumlu sıvı vererek tedavi etmiş ve hipovolemi ve şokun tedavisinde bir ilki gerçekleştirmişlerdir.

### **2.2.1. Şok Tipleri**

- 1- Hipovolemik Şok
- 2- Kardiyojenik Şok
- 3- Periferik Dolaşım Regülasyonunun Bozulması ( Distrübütif Şok )

- a- Septik Şok
- b- Anafilaktik Şok
- c- Nörojenik Şok
- d- Endokrinolojik Şok

### **2.2.1.1. Hipovolemik Şok Nedenleri:**

#### **2.2.1.1.A. Kanama**

1. Travma: Solid organ yaralanması (karaciğer, dalak, akciğer), miyokard rüptürü, retroperitoneal kanamalar, duodenum rüptürü, travma dış kanamalar.
2. Kırıklar: Tibia ve humerus fraktürü, pelvik fraktür.
3. GİS: Özefagus varis kanaması, arteriovenöz malformasyonlar, ülser ve gastrit kanamaları, Mallory-Weiss sendromu, iskemik kolit.
4. Genital kanamalar: Dış gebelik rüptürü, over kisti torsiyonu, plasenta previa
5. Vasküler kanamalar: Aortik anevrizma rüptürü, aort diseksiyonu

#### **2.2.1.1.B. Akut Sıvı-Elektrolit Kayıpları**

1. Akut ekstrasellüler sıvı kaybı: Kusma, ishal, masif diürez, diabetes mellitus, diabetes insipidus, ABY'nin poliürik dönemi.
2. Akut plazma kaybı: Geniş yanıklar, pankreatit, peritonit, ileus. Ayrıca diğer şok nedenlerinden vazodilatasyon, septik şok, nörojenik şok ve anafilaktik şokta göreceli bir hipovolemi söz konusudur.

### **2.2.2. Hemorajik Şokta Patofizyolojik Değişiklikler**

Hemorajik şok, travma sonrasında morbidite ve mortalite artışına neden olan önemli bir sorudur. Hemorajik şokun neden olduğu multiorgan yetmezliği morbidite ve mortalite'nin en önemli nedenidir(82). Hemorajik şok dolaşan yada gerçekte etkili olan damar içi volümün azalmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle hemorajik şokun belirtilerinin çoğu periferdeki azalmış doku perfüzyonu ve artmış adrenerjik aktiviteye bağlıdır. Şok kliniğini yaratan başlangıçtaki kompensatuar mekanizmalar, öncelikli olarak beyin ve kalp olmak üzere, vital organların perfüzyonunu sağlamaya çalışan kompleks nöroendokrin ve immünolojik yanıtlar yumağıdır. Bunları kısaca şöyle sıralayabiliriz(83,84).

- 1- Vasküler tonus artar, kanın vücut içinde dağılımı değişir, beyin ve kalp korunmaya çalışılırken splannik, kütanöz ve renal akımlar azalır.
- 2- Sempatik aktivite artar, kardiyak output artar, taşikardi oluşur.
- 3- Kapiller hidrostatik basınç azalır, sıvı interstisyel alandan intravasküler alana geçer ve dolaşımdaki sıvı hacmi artar, kanın viskozitesi azalır, dilüe olur.
- 4- Kanın oksijen taşıma kapasitesi ve dokuların oksijenlenmesi arttırılmaya çalışılır. Hücresel asidoz ve eritrositteki 2,3 difosfogliserat (2,3-DPG) artışına ikincil olarak hemoglobinin oksijene afinitesi azalır ve doku oksijen salınımı artar.
- 5- Böbrekte dolaşan volümün azalması ve arteriyoler vazokonstrüksiyon sonucu renal kan akımı düşer, idrar çıkışı azalır, üre ve asit klerensi azalarak asit – baz dengesi bozulur.
- 6- Katekolamin deşarjı ile taşikardi, kardiyak output artışı, glikojenolizis, lipolizis, insülin direnci ile periferik organlarda glikoliz kullanımının engellenmesi, nefron proksimal tübülünde su ve sodyum tutulumu meydana gelir.
- 7- Ardenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı sonucu kortizol, epinefrin ve glukagonun etkileri artar. İnsülin direnci ile iskelet kaslarından daha çok aminoasit açığa çıkar ve böbreklerde su ve sodyum tutulur.
- 8- İnsülin salınımı azalır.
- 9- Antidiüretik hormon (ADH) salınımı artar, distal tübülün suya geçirgenliğini ve pasif sodyum transportunu arttırır. Güçlü bir splannik vazokonstrüksiyon oluşur.
- 10- Renin– anjiyotensin sistemi aktive olur. Aldosteron sekresyonu artar.

Ultra mikroelektrodların üretilmesi ile 1970’li yıllarda tek bir hücrenin membran potansiyelinin incelenmesi mümkün olmuştur. Bu da şokun patofizyolojisinin hücresel boyutta araştırılmasına olanak sağlamıştır. Shires, transmembran potansiyelinin, hemorajiye sekonder hipotansiyon gelişmeden daha önce asit - baz durumundan bağımsız olarak düştüğünü saptamıştır(85). Hemorajik şokta kas aksiyon potansiyellerinin incelendiği başka bir deneyde, polarizasyon ile repolarizasyonun uzadığı ve sıvı tedavisi sonrası membran istirahat potansiyelinin 24 saatte, repolarizasyon süresinin ise 10 gün içinde normale döndüğü saptanmıştır(86).

Hücrede mikro düzeyde oluşan iskemi ve hipoksi sonucu ATP bağımlı Na-K-ATPaz pompası bozulur, hücre içi sodyum miktarı yaklaşık 2 kat artar ve hücre su tutarak şişmeye başlar(87). Resüsitasyon sonrası iskemik bölgenin reperfüzyonu ile mikrovasküler alanda hasar oluşur, endotel hücre hasarı gelişir ve bu da kapiller permeabilite artışına neden

olarak ödeme yol açar. Ödemin artması, ileri evrede, dolaşımın daha da kısıtlanmasına ve daha çok iskemiye neden olacaktır. Birinci dünya savaşında tanımlanan 'sirküle eden şok proteininin' (CSP), transmembran depolarizasyonu ile ilişkisi ortaya konmuştur(88,89). Bu toksin, trombojenik özellikli aminofosfolipid yapısında olup, hücre membranının membranının iç katmanında bulunur, zedelenme sonucu açığa çıkarak dolaşıma geçer, dissemine intravasküler koagülopati (DIC) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'na yol açar(90). Birçok travma hastasının, normovolemik hale geldikten birkaç gün sonra kaybedilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Gerek hayvanlarda gerekse septik şoklu insanlarda yapılan ve plazminojen aktivatör kullanımı ile bu geç mortalitenin azaldığını iddia eden çalışmalar vardır(91).

### 2.2.3. Hipovolemik Şokun Klinik Evreleri

**Klas 1 hemoraji:** Total kan volümünün %15'inden azının kaybı mevcuttur. Kan kaybı 750 cc den azdır. Genellikle kan basıncı, solunum sayısı ve nabız dolgunluğu değişmez.

**Klas 2 hemoraji:** Total kan volümünün %15-30'unun kaybı mevcuttur. Kan kaybı 750- 1500 cc arasındadır. Taşikardi, takipne, nabız dolgunluğunda azalma, soğuk ve nemli deri ve hafif anksiyete vardır. Nabız basıncı azalır, katekolamin cevabı sonucu periferik vasküler direnç ve diastolik kan basıncı artar.

**Klas 3 hemoraji:** Total kan volümünün %30-40'ının kaybı mevcuttur. Kan kaybı 1500-2000 cc dir. Sistolik kan basıncında azalmaya yol açabilecek minimum kan kaybı %30-40 dır. Hasta takipneik ve taşikardiktir. İdrar çıkışı 5-15 cc/saat. Santral sinir sistemi semptomları konfüzyon ve ajitasyon görülür.

**Klas 4 hemoraji:** Total kan volümünün %40'ından fazlasının kaybı mevcuttur. Kan kaybı 2000 cc üzerindedir. Belirgin taşikardi, sistolik kan basıncının düşmesi, periferik nabızların alınamaması diastolik kan basıncının ölçülememesi, idrar çıkışında belirgin azalma veya anüri, santral sinir sisteminde bilinç kaybı, letarji mevcuttur. Bu miktarda bir kanama her an ölümcül olabilir(92).

Yukarıda klinik bulguları özetlenen hipovolemik şokta sıvı resüsitasyonu ile ortaya çıkan tablo 3 dönemde özetlenebilir.

**Birinci dönem:** Sıvının vasküler alanda yeniden lokalize olması, hormonal ve sinirsel faktörlerle interstisyel alanın kontraksiyonu, albuminin 3. boşluktan plazmaya geçmesi ve

plazma onkotik basıncının yükselmesi ile karakterizedir. Bu değişiklikler hormonların ve sitokinlerin salınımına bağlıdır.

**İkinci dönem:** Travma sonrası başlangıç resüsitasyonu ile hayatta kalan hastada masif ekstravasküler sıvı sekestrasyonu ile karakterize 2. faz başlar. Esas amaç doku perfüzyonunun sağlanmasıdır. Azalmış albumin, interstisyel alanda dalgalanmalara yol açar ve tedavi için fazla miktarda sıvı replasmanı gerekir. Plazma kolloid-onkotik basıncı düşer. Üçüncü boşluk kayıpları yalnızca hemoraji miktarı ile değil, aynı zamanda Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP'az pompa sistemindeki aksamaya bağlı olarak sıvının intraselüler alana yığılması sonucu da oluşur. Erken sıvı resüsitasyonu hipovoleminin etkilerini azaltır ve 2. faz daha kısalmır. Bu dönemde yetersiz sıvı resüsitasyonu kadar forse diürezle birlikte kolloid replasmanı uygulaması da, ekstraselüler volüm açığını daha da arttırarak, sistemik organ disfonksiyonuna yol açabilir(93).

**Üçüncü dönem:** Hücresel membran potansiyelinin normalleşmesi, interstisyel boşluğun Na-K-ATP'az pompasının yeniden aktivasyonu sonrası sıvının plazmaya mobilizasyonu ile sonuçlanır. Fazla verilen sıvı bol miktarda diürez ile uzaklaştırılır.

#### **2.2.4. Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)**

Şok, MODS ve ARDS için önemli bir risk faktörüdür. MODS, yetersiz ve yanlış resüsitasyon, tekrarlayan inflamasyon, inatçı infeksiyon ve ciddi multisistem travması gibi nedenlerle ortaya çıkan ortak tablonun son basamağıdır. MODS şoktan hemen 12 saat sonra ortaya çıkabileceği gibi, 7-10 güne kadar da gecikebilir. Tek organ yetmezliğinde mortalite oranı %30 iken, iki organ yetmezliğinde bu oran %60, üç ve daha fazla organ yetmezliğinde ise %85'lere çıkmaktadır. MODS sistemik mediatörlerin (sitokinler, nöropeptidler, kompleman) aşırı salınımıyla karakterizedir. Patofizyogenezi tam olarak bilinmemekle beraber MODS oluşumunda özellikle mikrovasküler endotel zedelenmesi sonucu ortaya çıkan İ/R hasarının önemli katkısı olduğu düşünülmektedir.

Bu süreçte rol oynayan faktörler şöyle sıralanabilir:

- Polimorfonükleer lökosit (PMN) aktivasyonu,
- Endotelyal aktivasyon,
- C5a artışı,
- Platelet aktive edici faktör (PAF) salınımı,
- Lökotrien B4 (LTB4), prostasiklin, tromboksan salınımı,
- Makrofaj aktivasyonu,
- Koagülasyon kaskadının aktivasyonu,
- Sitokinlerin (TNF, IL-1, INF vs.) salınımı.

MODS'u önlemek için yapılması gerekenler şöyle özetlenebilir(82).

1. Mikrosirkülasyonun restorasyonu ile İ/R hasarının azaltılması,
2. Erken definitif cerrahi ile doku hasarının kontrolü,
3. Nekrotik dokuların debridmanı,
4. Dokulara O2 sunumunun arttırılması,
5. İmmünmodülasyon,
6. İnfeksiyon tedavisi,
7. Gastrointestinal sistemin ve metabolizmanın desteklenmesi. Hemorajilerde barsak kaynaklı mikrofloranın mezenterik lenf sitokin yapımını etkilediği gösterilmiştir(94).

### **2.2.5. Şokta Gelişen Renal Bozukluklar**

Hipovolemik şokta en hızlı etkilenen organlardan biri de böbreklerdir. Şok derinleştikçe böbrekte şantlar oluşur ve kan kortekse uğramadan oluşan şantlar aracılığı ile medullaya gelir. Kan basıncı düşüklüğü ile, sempatik sinirlerden innerve olan böbrek damarlarında kontraksiyon oluşur, buna bağlı olarak böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyon azalır. Böylece oligüri ya da anüri meydana gelir ki bu başlangıçta intravasküler volümü korumaya yarar. Nomotermik şartlarda sağlıklı böbreklerin iskemiye toleransı 15 ila 90 dk. arasında değişir. İskemi toleransından sonra fonksiyonel bozukluklar, morfolojik değişiklikler tabloya eklenir (şok böbreği), hipotansiyon uzun sürerse tübüler nekroza neden olabilir.

### **2.2.6. Şokta Gelişen Akciğer Bozuklukları**

Şoktan kurtulanların %1-2'sinde başarılı sıvı resüsitasyonunu takiben akciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Bu olay gerçekte akciğer travması geçirmeyen hastalarda bile gelişmektedir. İlk olarak 1967'de tanımlanan ve 'şok akciğeri' olarak da bilinen Erişkin Solunum Güçlüğü Sendromu (ARDS), alveolo-kapiller permeabilitede artmaya bağlı akut gelişen, oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen hipoksi, azalmış akciğer kompliansı, ve akciğer filminde diffüz bilateral infiltratlar, yamalı görünüm ve kardiyak sebepli olmayan akciğer ödemi ile karakterizedir.

### **2.2.7. Şok Tedavisi**

#### **2.2.7.1. Hipovolemik Şokta Hastaya Yaklaşımında Dikkat Edilmesi Gereken**

##### **Hususlar**

- Beta bloker, antiaritmik ve kalsiyum antagonisti gibi ilaçları kullanma anamnezi, pacemaker'i olan veya spinal kord yaralanması olan hastalarda şoka yanıt olarak kalp hızında artış olmayabilir.
- Hipotansiyon ayırt edici bir klinik bulgu olmasına rağmen, şokun erken evresinde ortaya çıkmayabilir. Daha önce hipertansif olan hastalarda tansiyon normal değerlerde bulunabilir.
- Kan basıncı normal olsa bile gerçekte doku perfüzyonu önemli derecede azalabilir.
- Ortalama arter basıncı tansiyon takibinde en uygun izlem kriteridir.
- Hipovolemik şokta kalp hızı 130 atım/dk'nın üzerine çıkınca ventrikül dolumu bozulabilir.
- Oligüri, yetersiz doku perfüzyonunun en önemli bulgularından biridir.
- Yükselmiş laktat düzeyleri genel perfüzyon ve organ fonksiyonları açısından alarme edici olmalıdır. Serum laktat düzeyleri, devam eden anaerobik metabolizmada aşırı laktat yapımı veya karaciğer ve böbrek hipoperfüzyonu sonucu azalmış laktat metabolizması nedeniyle olabilir.
- Arteryel kan gazı ve laktat ölçümleri hipoperfüzyon ve asidozun şiddetinin belirlenmesinde önemlidir.



### 2.2.7.2. Şokta İzlem Parametreleri

1. Pulse oksimetre ile kan oksijen saturasyonu takibi.
2. İntra arteriyel basınç ölçülmeli ve izlenmelidir.
3. CVP: Kalp ve akciğer sorunu olmayan hastalarda sağ ventrikül dolum basıncını gösterir.
  - PAKB: Bu şekilde sol ventrikül diastol sonu dolma basıncı izlenmiş olur. Bu kateter yardımı ile kalp debisi ve oksimetrik ölçümler, vücut içi sıcaklık ölçümleri yapılabilir.
  - Şokun hemorajik nedenlerini dışlamak için seri hematokrit ölçümleri gereklidir.

### 2.3. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

İskemi, dokulara giden kan akımında azalma veya kesilme, dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan gereksiniminin dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan atık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılamaması olarak tanımlanır(95). Kan akımındaki azalma iskemik dokularda değişik derecelerde hasar oluşturur. İskemiye bağlı doku hasarında hücre enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi hücre ölümüne sebep olur. Bu hasarın farklı derecelerde oluşması iskeminin süresi, doku özellikleri ve duyarlılıklarına bağlıdır(96).

Reperfüzyona bağlı hasar, iskemi gelişen ve reperfüze edilen alanda lokalize kalmayabilir. Bazen ARDS, miyokard depresyonu, renal ve hepatik disfonksiyon gibi uzak organlarda sistemik etki ile multi organ yetmezliği yapacak şekilde kompleks sistemik hasarlar ve mortaliteye kadar ilerleyen semptomların olduğu geniş bir yelpazeyle karşımıza çıkabilir. Semptomlardaki bu genişlik iskemiye maruz kalan alanın büyüklüğü, iskemiye duyarlılığı ve iskeminin süresine bağlı olarak reperfüzyon süresince hedef ve uzak organlarda gelişen hücre nekrozuna bağlıdır (97).

Klinikte özellikle abdominal aort ve alt ekstremitte arterlerinin cerrahi girişimler sırasında vasküler klempelerle klemlenmesi daha distalde iskemiye neden olmakta, cerrahi işlemin devamında klempin açılarak distale kan akımının tekrar sağlanması lokal ve uzak organlarda reperfüzyon hasarıyla sonuçlanmaktadır. İskemik kalan dokuda kan akımındaki staz ve hipoksik kapiller endotel zedelenmesine bağlı olarak kapillerde tromboz ve fibrin depositleri oluşmakta, reperfüzyon aşamasında buna yanıt olarak kapiller endotelden salınan tPA tarafından aktiflenen plazmin trombüs üzerinde fibrinolitik etki ve iskemik doku yıkımında artışa neden olmaktadır. Doku yıkım ürünleri ve fibrinolitik etki sonucu

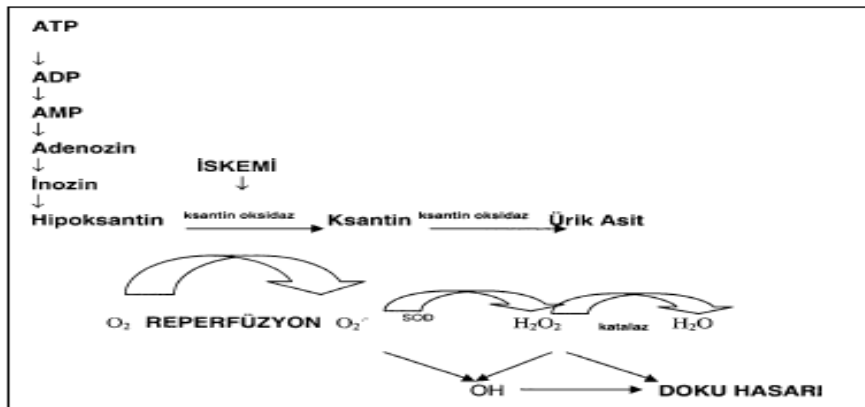
oluşan fibrin yıkım ürünleri ‘wash out’ etkisiyle başta akciğer olmak üzere diğer organ kapillerlerini tıkayarak reperfüzyonun uzak organ etkilerinde önemli rol oynar(98,99). Ayrıca periferik arteryal revaskülarizasyon işlemleri, serobrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü, mezenter ve periferik arter embolilerinde uygulanan trombolitik tedaviler, organ transplantasyonu, sepsis, şok, yanık, pankreatit gibi cerrahi ve travmatik durumlarda oraya çıkan iskemi ve hipovoleminin düzeltilmesi ve ortopedik girişimlerde kullanılan turnikeler diğer reperfüzyon hasarı sebepleridir(100).

İ/R hasarının patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber en sık üzerinde durulan mekanizma cerrahi ya da travma sonrası bir dizi sistemik reaksiyonu tetikleyen doku yaralanmasıdır. Bu tetiklenme lokal ve uzak organ hasarından sorumlu olan nötrofil aktivasyonuna, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına, serbest oksijen radikalleri ve proteazların oluşumuna sebep olur(101).

1973 yılında Hearse ve arkadaşları tarafından yapılan ilk reperfüzyon çalışmasında, iskemik rat kalplerinde oksijene bağlı enzim salınımının önemi belirtilmiş, iskemik dokuya oksijen sunumu ile oluşan bu hasara ‘oksijen paradoksu’ adı verilmiştir(102).

### 2.3.1. İskemik ve Hipoksik Hasar

İskemik hasar, hücre hasarının en sık görülen klinik tipidir. İskemi vücudun bir bölgesine gelen kan miktarının azalması ya da kesilmesi, hipoksi ise dokulara giden oksijen miktarının azalması olarak tanımlanır. İskemide yeni ATP üretimi için glikoz sağlanamadığından hücrenin hayati fonksiyonları için gerekli olan enerji bağımlı sistemler bozulur(103).



Şekil 1: İskemi-Reperfüzyon ile Doku Hasarı Oluşumu

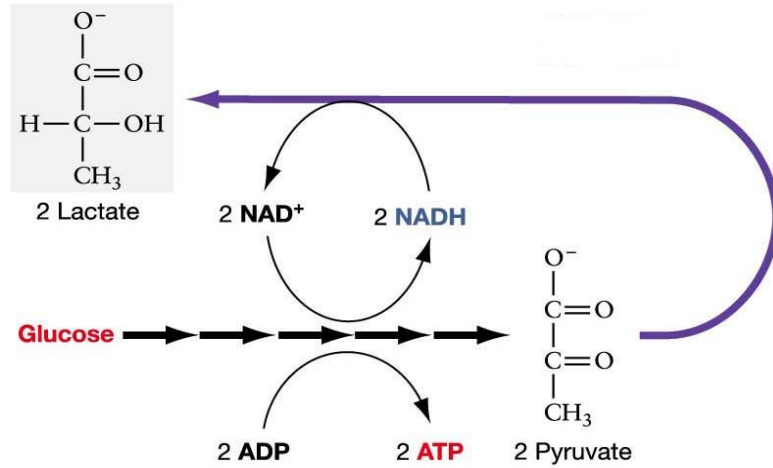
İskemi ve hipokside aerobik metabolizma devam edemediğinden dokuda varolan adenozin trifosfatlar tüketilirken adenozin difosfat (ADP) artar (şekil:1). Artan ADP önce adenozin monofosfata (AMP) daha sonra adenozin, inozin ve hipoksantine dönüşür. Hipoksantin reperfüzyonla sağlanan oksijen ve ksantin oksidaz enziminin etkisi ile ksantine dönüşür. Ksantin de ortamdaki oksijenle reaksiyona girerek ürik asite parçalanır. Tüm bu dönüşüm işlemleri sonucunda hasardan sorumlu olan serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar. Hipoksinin devamı durumunda, ortamda oksijen olmadığından, ksantin nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) ve hidrojen ile reaksiyona girerek ürik asit, NADH ve H oluşturur. Reperfüzyon fazında ise ksantin ortamdaki oksijenle reaksiyona girerek ürik asit, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> oluşturur.

İskemi, glikoliz için gerekli maddelerin ve oluşan metabolitlerin taşınamamasına ve glikolizin de inhibe olmasına sebep olur. Anaerobik enerji üretimi de durur. Hipokside ise glikolitik enerji üretimi devam edebilmektedir. Bu nedenle iskemi hipoksiden daha hızlı olarak dokulara hasar verir. Belli bir noktaya kadar hasar tamir edilebilir ve oksijenin ortama girmesi ile hücre iyileşebilir. Bu durum geri dönüşümlü hasar olarak adlandırılır. İskemi süresinin daha da uzaması sonucu hücre yapısı bozulmaya devam eder. Zamanla hücrenin enerji mekanizması tamir edilemez şekilde bozulur. Hücrede ATP tüketilir, bu durumda geri dönüşümsüz hücre hasarı gelişir ve reperfüzyon ile hasarlı hücre kurtulamaz. Sonuçta genomdaki ve membranlardaki hasar hücre ölümüne neden olur(104) .

### **2.3.2. Reversibl İskemik Hasar**

İskemi nedeniyle perfüzyonu bozulan dokuda hipoksi gelişir. Hipoksi hücrenin mitokondrial aerobik solunumunu bozar. Bu bozulma hücrenin yaşamsal fonksiyonları için gerekli ATP üretimini azaltır. ATP azalması hücre içi organel sistemlerini ve hücre membranında bulunan ATP'ye bağımlı Na-K-ATPaz pompasını etkiler. Bu etkilenme normal fonksiyonu hücre içine giren Na<sup>+</sup> iyonlarını hücre dışına, hücre dışına çıkan K<sup>+</sup> iyonlarını hücre içine geri döndürmek olan pompanın çalışamaz duruma gelmesine neden olur. İntrasellüler ortamda Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> birikirken K<sup>+</sup> azalır. Bu durum hücreyi dış zararlara ve hücre içerisine giren Na<sup>+</sup>'nin beraberinde ozmozla suyu getirerek ödem yapıcı etkisine karşı hassaslaştırır. Hücre ve edoplazmik retikulum (ER) su alarak şişer. ER'daki ribozomlar ayrılır ve protein sentezi azalır. Hücrede anaerobik solunum olan glikoliz devreye girerek PH düşer. Bu durum nükleer kromatinde kümeleşmeye, lizozomların

salıverilmesine ve membran hasarına neden olur. Hücrede yaşanan bu biyokimyasal ve patolojik bozukluklar kan akımı tekrar sağlanırsa geriye dönebilir. İskemi ilerlerse morfolojik değişiklikler irreversibil hal alır.



Şekil 2: Anaerobik Glikoliz sonucunda laktik asit ve inorganik fosfat birikimiyle pH düşer.

### 2.3.3. İrreversibl İskemik Hasar

Hücre membranında hasar oluşması geri dönüşü olmayan iskemik hasarın en önemli morfolojik göstergesi olarak kabul edilir. Morfolojik olarak irreversibl zedelenmeye mitokondrilerin daha şiddetli vakuolizasyonu ve mitokondri matriksinde şekilsiz, kalsiyumdan zengin yoğunlukların birikimi eşlik eder. Bir çok biyokimyasal mekanizma membran hasarına katkıda bulunur. Bunlar;

**a. Mitokondrial Fonksiyon Bozukluğu:** Mitokondrial permeabilite değişimi oluşur.

**b. Membran Fosfolipitlerinin Kaybı:** Hücre membranı doymamış yağ asitlerinin en zengin kaynağıdır. Bu yağ asitleri membran fosfolipitlerinde yapısal eleman olarak yer alırlar. İskemi fazında membran fosfolipitlerinin sentezi azalır. Ayrıca bu fazda hücre içinde artan iyonik kalsiyum etkisiyle aktifleşen fosfolipaz enzimi membrandaki fosfolipitlerin yıkımına neden olur. Fosfolipitler, reperfüzyon fazında oluşan serbest radikallerin etkisiyle paçalanır. Parçalanma lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır.

**c. Hücre İskeletinde Anomaliler:** Hücre iskeleti filamanları plazma membranını hücre içine bağlayan bağlar olarak görev yapar. Sitoplazmik kalsiyum artışı, hücre içi proteaz, fosfolipaz, nükleaz ve ATPaz gibi enzimleri aktifler. Bunun sonucunda ATP daha da azalır, nükleus hasar görür, hücre membranındaki protein ve fosfolipitlerin yıkılmasına bağlı olarak membran parçalanır.

**d. Reaktif Oksijen Ürünleri:** Hücrede zedelenmeye neden olan aşırı toksik moleküllerdir.

**e. Lipit Yıkım Ürünleri:** Membranlarda permeabilitede değişiklikler veya elektrofizyolojik değişikliklere neden olurlar.

**f. Hücre içi Aminoasitlerin Kaybı:** Hipoksidede irreversibil hasardan koruyan bazı aminoasitlerin (glisin) kaybı görülür. Bu durum membran hasarına predispozisyon oluşturur(104).

Özet olarak hipoksi oksidatif fosforilasyonu etkiler, vital ATP sentezi azalır. Membran hasarı öldürücü hasar için kritiktir, hücre ölümüne yol açan biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerde  $Ca^{++}$  önemli bir mediatördür.

#### **2.3.4. İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

Teorik olarak iskemik hasarın reperfüzyonla düzeleceği bilinir. Ancak bilinen bir gerçek de belli durumlarda reperfüzyonun beklenen iskemik hasardan daha fazla hücre hasarına neden olduğudur.

İ/R hasarının mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yaygın kabul gören görüşe göre, iskemi süresi boyunca anaerobik kalan dokunun tekrar kanlandırılması ile doku oksijenden zengin arteryel kana maruz kalır. Bu durum ağırlıklı olarak aktifleşen nötrofillerden salınan, serbest oksijen radikallerini oluşturur. Serbest oksijen radikalleri iskemiyeye maruz kalarak dış ekilere karşı duyarlaşan ve hücre nekrozuna duyarlı hale gelmiş hücrelerin membranında, lipit peroksidasyonu ile parçalanmaya ve hücre ölümüne yol açar(105).

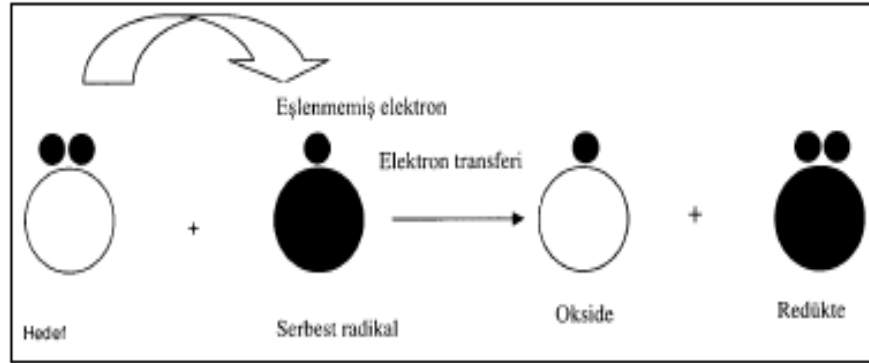
Revaskülarizasyonun getirmiş olduğu kan akımıyla oluşan artık maddeler iskemik alandan adeta yıkanarak (wash out fenomeni) uzaklaştırılır. Uzaklaştırılan yıkım ürünlerinin venöz ve pulmoner arter kan akımları ile beraber ağırlıklı olarak akciğer olmak üzere diğer uzak organ kapillerlerini tıkar. Tıpkı iskemiyeye maruz kalan alanlarda görülen nötrofil aracılıklı yıkım gibi, bu yıkım ürünlerinin kümelenerek kapillerleri tıkadığı uzak organlarda da kapillerlerde nötrofil marginasyonu, agregasyonu, infiltrasyonu ve enflamatuar yanıt gelişir. Oluşan bu yanıt sonucunda multisistemik multiorgan hasarının olduğu doku zedelenmesi gelişir.

İ/R hasarının mekanizmasında, serbest oksijen radikalleri, kompleman sistemi, endotel aktivasyonu ve lökositler gibi çeşitli faktörler rol alır.

### 2.3.5. Serbest Oksijen Radikalleri

Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunan atom veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanır. Kendi aralarında serbest oksijen ve serbest nitrojen radikalleri olarak ayrılabilirler. Hücre içinde elektron transferi sonucunda oluşmaktadırlar. Yörüngelerindeki eşlenmemiş elektronlar nedeniyle oldukça reaktif ve unstabil yapıdadırlar. Stabilitate çevredeki moleküllerden oksidasyonla bir elektron koparılarak elektron çifti oluşturmasıyla sağlanır. Bu nedenle herhangi bir molekül veya atom ile etkileşime girme eğilimindedirler( 106).

Serbest oksijen radikalleri biyolojik, intrasellüler veya toksik maddelerden kaynaklanabilir. Biyolojik kaynakların en önemlisi lökositlerdir. Lökositler bir uyarı ile uyarıldıktan sonra lizozomal bileşiklerini dışarıya vermeye başlarlar ve reaktif oksijen metabolitleri oluştururlar(107).



Şekil 3: Serbest radikal reaksiyonunun şematik gösterimi.

Hücrelerin normal aerobik metabolizması sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri endojen antioksidan mekanizmalarla hızlıca yıkılır. Patolojik durumlarda serbest oksijen radikallerinin miktarı antioksidan sistemlerin kapasitesini aşarak artar. Buna bağlı olarak doku hasarı gelişir(108). İskemi reperfüzyon hasarı başta olmak üzere, ateroskleroz, transplantasyon, diyabet, inflamasyon, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreatit, kanser, ilaç toksisitesi serbest oksijen radikalleri oluşturan patolojik durumlar arasında sayılabilir.

Oksijen radikalleri en önemli özelliği hücre membranındaki lipid peroksidasyonunu başlatıp konjuge ederler, lipid hidroperoksid radikalleri ve lipid hidroperoksidler gibi lipid türevi radikaller çıkarmasıdır. Serbest oksijen radikallerinin diğer bir hasar yapma mekanizması ise aminoasit yan zincirleri oksidasyonuna neden olarak protein-protein bağlarının oluşmasına, protein yapısında aminoasit ana zincirini okside ederek proteinlerin parçalanmasına neden olmasıdır. Bunların yanında DNA hasarı yaparak, nükleer ve mitokondrial DNA'da timin ile reaksiyona girerek tek zincir kırılmaları da oluştururlar(109).

### **2.3.5.1. Başlıca Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)**

**a. Oksijen ( $O_2$ ):** İki atomu ve dış yörüngesinde bir yada daha fazla eşlenmemiş elektronu olan zayıf bir oksijen radikalidir. Suya redüksiyonu sırasında güçlü ara ürünler oluşabilir.

**b. Süperoksit ( $O_2^-$ ):** Moleküler oksijene bir elektron eklenmesiyle oluşur. Çok güçlü bir radikal olmamasına rağmen toksisitesi oluşan miktarının fazlalığına bağlıdır. Reperfüzyon hasarından sorumludur(106).

**c. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ):** Süperoksit radikaline bir elektron eklenmesiyle oluşur. Kendisi serbest radikal olmayıp hidroksil radikaline dönüşerek toksik etki gösteren güçlü bir oksidandır. Olduça mobil olup membranlardan kolayca geçer. Endotel üzerine toksik etkilidir.

**d. Hidroksil Radikali ( $OH^-$ ):** Serbest radikaller içinde en reaktif olanı olup diğer radikaller ile sıklıkla reaksiyona girer. Bu özelliği mobilitesini ve toksisitesini sınırlar. Yine de çok tehlikeli ve toksiktir. İnsan vücudundaki her molekülü okside edebilir(106).

**e. Lipid peroksil radikali ( $LOO^-$ ):** Reaktif radikaller membran lipitlerinden bir hidrojen uzaklaştırarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar. Oluşan lipit radikal ( $L^-$ ) oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksil radikalini oluşturur(110).

**f. Nitrik Oksit ( $NO^-$ ) ve Peroksinitrit ( $ONOO$ ):** Nitrik oksit vücutta nörotransmitter, vasodilatör ve bakterisit etkileri olan bir moleküldür. Süperoksit varlığında toksik özellik kazanır(110). Nitrik oksit ile süperoksitin reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten 2000 kat güçlü oksidan etkili peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit direkt etkisinin yanısıra hidroksil radikali ve nitrojen dioksite de dönüşebilir(111).

**g. Hipokloröz Asit (HOCl):** Nötrofillerdeki miyeloperoksidaz enziminin etkisiyle hidrojen peroksit klorlanarak hipokloröz asit oluşur(106). Hipoklorit (hipokloröz asit) güçlü bakterisit etkisinden dolayı evlerde kullanılan temizlik maddelerinin içinde de yer alır(112).

**h. Singlet oksijen ( $^1O_2$ ):** Kuvvetli oksidan özellikleri olan bir serbest radikaldir. Membran lipitlerine etki ederek peroksitleri oluşturur(113).

### **2.3.6. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Organizmada oksidan radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu olarak hücre içi enzimatik savunma sistemleri mevcuttur. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak adlandırılır(106). Antioksidan maddeler doğal ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar da fonksiyonel olarak enzim antioksidanlar, önleyici antioksidanlar, süpürücü ya da zincir kıran antioksidanlar olarak sınıflandırılırlar.

#### **2.3.6.1. Enzim Antioksidanlar**

##### **2.3.6.1.1. Doğal Enzim Antioksidanlar:**

**Süperoksit dismutaz:**  $O_2\cdot$  radikalinin  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalizler.  $OH\cdot$  radikali oluşturmak için ortamda  $H_2O_2$  ile reaksiyona girecek olan  $O_2\cdot$  radikalini ortadan kaldırır.

**Katalaz:** Metalloprotein yapısındadır. Hidrojen peroksitten su ve oksijen oluşumunu katalize eder(106).

**Glutasyon peroksidaz:** Sitozol ve mitokondri de SOD tarafından oluşturulan  $H_2O_2$ 'yi ortadan kaldıran başlıca enzimdir(114). Yapısında eser element olan selenyum bulunur.

##### **2.3.6.1.2. Farmakolojik Enzim Antioksidanlar:**

Rekombinant sentezle oluşturulan SOD, konjuge katalaz ve bir sentetik GSH peroksidaz (selenyum bağımsız glutasyon peroksidaz) olan ebselen sayılabilir.

##### **2.3.6.1.3. Önleyici Antioksidanlar**

**a. Doğal Önleyici Antioksidanlar:** Çoğunluğu hücre dışındadır. Yörüngelerinde eşlenmemiş elektronu bulunan ve serbest radikallerle reaksiyon girebilen Fe ve Cu iyonlarını bağlayan laktoferrin, seruloplazmin ve albümin bu grupta yer alır.



**b. Farmakolojik Önleyici Antioksidanlar:** Bir demir şelatörü olan ve aşırı iyonunun indüklediği hidroksil radikali üzerinden gerçekleşen membran lipit peroksidasyonunu önleyen desferrioksamin bu grupta yer alır.

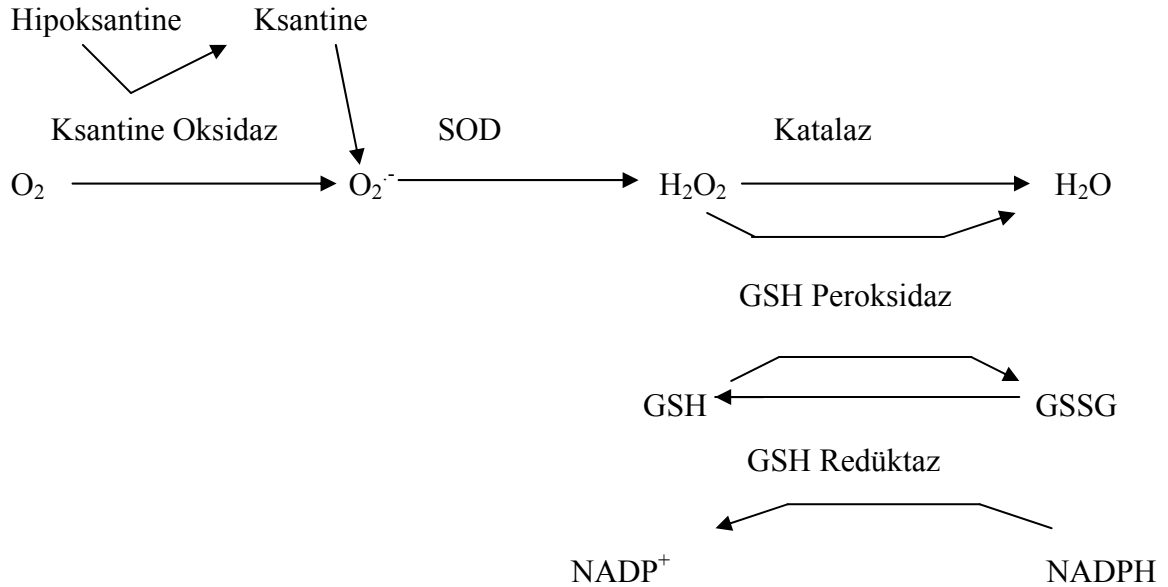
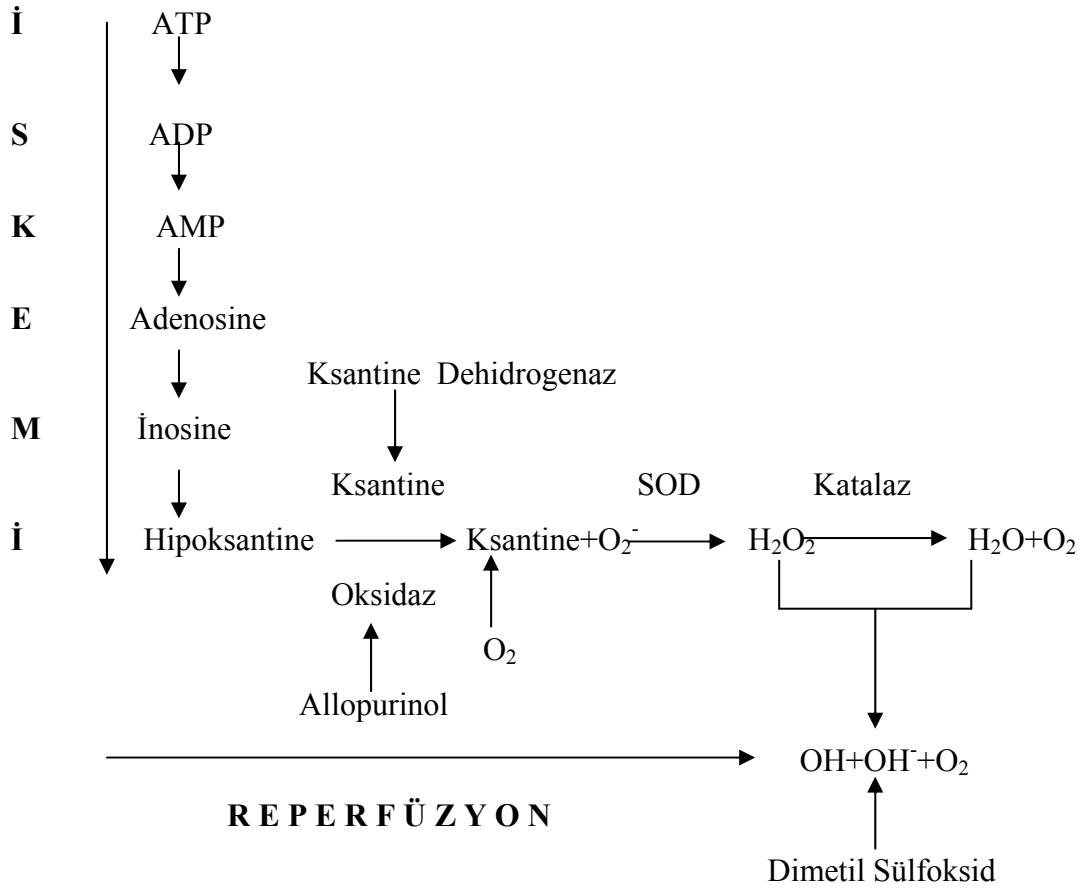
#### **2.3.6.1.4. Süpürücü (Zincir Kıran) Antioksidanlar**

**a. Doğal Süpürücü (zincir kıran) Antioksidanlar:** Hem hücre içi hemde hücre dışında lokalize olmuşlardır. Askorbik asit, ürik asit, bilirübin, tiyoller, tokoferol, beta karoten, ubikinol, flavonoidler ve östrojenler bu grupta yer alır.

**b. Farmakolojik Süpürücü (Zincir Kıran) Antioksidanlar:** Demir iyonlarına bağlı lipit peroksidasyonunu önleyen salisilatlar, hidroksil radikali süpürücüleri olan mannitol, dimetil sülfoksit ve dimetil tiyoüre, reperfüzyon sırasında süperoksit radikali oluşturan ksantin oksidaz enzimini inhibe eden allopürinol ve oksipürinol bu grupta yer alır(106).

| <b>Adı</b>                     | <b>Bulunduğu Yer</b>                 | <b>İşlevi</b>  |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| Superoksid dismutaz ( SOD)     |                                      | $O_2^-$ Katalizleyip $H_2O_2$ ye                       |
| Cu, Zn SOD                     | Sitoplazma, Hücre yüzeyi             | dismutasyonu   |
| Mn SOD                         | ve mitokondri                        | $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$               |
| Katalaz                        | Peroksisomoz ve mitokondrial membran | $H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$                       |
| Glutatyon peroksidaz           | Sitoplazma                           | $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$               |
| Glutatyon                      | İntrasellüler                        | Sellüler redüktant                                     |
| Coenzim Q10 ( Ubiquinone)      | Hücre membranı                       | Aktif elektron taşıyıcısı                              |
| Vit E ( $\alpha$ -tokoferol )  | Sitoplazma ve plazma                 | Lipid peroksidasyon zinciri ve LDL reaksiyon kırıncısı |
| $\beta$ -karoten ( pro-Vit A ) | Plazma                               | Oksidan LDL inhibisyonu                                |
| Vit C ( Askorbik asid )        | Sitoplazma ve plazma                 | direkt olarak antioksidan veya Vit E için kofaktör     |

Tablo 1: Bazı major endojen antioksidanlar ve buldukları yerler ile işlevleri(109)



Şekil 4: İskemi reperfüzyon hasarının biyokimyasal mekanizmasının şematize edilmesi (115)

### **2.3.7. İ/R Hasarının Kliniğe Yansıması**

Arteriyel oklüzyonun erken dönemlerinde, rabdomyoliz gibi çeşitli klinik durumlara sebep olan basit iskelet kası lezyonu görülür. Rabdomyolizin derecesi, ağırlığı, genişliği ve devamlılığına bağlı olarak iki ana parametre oluşur.

1. Lokal etki. Sadece kas lezyonu.
2. Sistemik etki. İskemik kasın sürüklediği bir biyolojik sendrom.

Müdahale edilmemiş arteriyel oklüzyonun doğal seyrinin her safhasında, farklı derecede ve yaygınlıkta klinik ve metabolik bulgular gelişir.

İskemi (Devaskülarizasyon) fazının ana göstergeleri hastalar tarafından dayanılmaz olarak tariflenen ağrı, ciddi iskemi, ekstremitelerde rigidite veya rigor mortis ve ödemdir. İskemi fazı sırasında değişik derecede metabolik asidoz, yeni başlayan azotemi ile birlikte hiperkalemi ve miyoglobininuri görülebilir.

Revaskülarizasyon fazının kliniğe yansıması masif ödem, ekstremitte kompartman sendromları, şiddetli ağrı ve gangren olarak gözlenir. Asidoz ağırlaşmıştır. Hiperkalemi derecesi artar. Kreatin fosfokinaz (CPK, özellikle MM fraksiyonu), Laktat dehidrogenaz (LDH, özellikle LDH<sub>4</sub> ve LDH<sub>5</sub> sub grubu) ve serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) değerleri artar. Miyoglobininuri ile birlikte oligoanuri gözlenir. Renal shutdown gelişerek akut renal yetmezliğe gidiş gözlenir. %50 hastada hiperfosfatemi ve anuri ile birlikte hipokalsemi, nontravmatik rabdomyolizisin diüretik fazındaki hastaların %22-25'inde de hiperkalsemi gözlenir(115).

#### **2.3.7.1. İ/R Hasarının Akciğer Yansıması**

Özellikle alt ekstremitte İ/R dönemi sonrası ortaya çıkan uzak organ hasarında, akciğerler hedef organ konumundadır ve klinik olarak büyük önem taşımaktadır(116). Akut alt ekstremitte İ/R olayında ortaya çıkan akciğer hasarı önemli derecede postoperatif mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, azalmış akciğer kompliansı ve nonhidrostatik pulmoner ödem oluşan akciğer hasarının birer bulgusu olarak ortaya çıkmakta ve klinik olarak tamamen subklinik seyreden geçici bir durumdan (akut akciğer hasarı), ARDS'ye kadar gidebilen ciddi bir tabloya yol açabilmektedir.

Akut alt ekstremite İ/R dönemi sonunda ortaya çıkan akciğer hasarının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Plazmada ve dokuda artmış serbest oksijen radikalleri, çeşitli sitokinler (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), trombosit aktive edici faktör (PAF), eicosanoid ve lökotrien salınımı gibi bir çok mekanizma bildirilse de bu konuda kesin bir görüş birliği ortaya konulamamıştır. Hasarı başlatan mekanizma ne olursa olsun sonuç olarak artmış polimorfonükleer lökosit (PMNL) aktivitesi, kemoatraksiyonu ve infiltrasyonu en sonunda PMNL degranülasyonuna sebep olmaktadır. Degranülasyon sonrası artan serbest oksijen radikalleri ve proteazlar akciğer endotel hasarına ve buna bağlı gelişen artmış pulmoner kapiller permeabiliteye sebep olmaktadır(7).

### **2.3.7.2. İ/R Hasarının Böbrek Yansıması**

İ/R döneminde renal hasar cerrahi ve önemli klinik sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca aortik cerrahi ve İ/R'a sekonder olarak görülen renal disfonksiyon da önemli ve sık morbidite ve mortaliteye neden olur. Postoperatif dönemde ortaya çıkan akut renal yetmezliğin neden olduğu kötü klinik prognoza, sepsis ve multipl organ yetmezliği gibi hayatı tehdit eden bir çok komplikasyon iştirak etmektedir(117).

İskemi ve sonrasında reperfüzyonun sebep olduğu renal yetmezlikte temel olay pek çok sayıda hücrenin kaybı veya ölümü ile karakterize tübüler fonksiyon kaybıdır. İ/R hasarı renal kan akımında azalma, glomerüler filtrasyon hızında azalma, artmış natriürezis ve bozulmuş konsantrasyon yeteneği ile karakterizedir. Renal hasardan sorumlu temel patoloji, iskemik dokuların revaskülarizasyonu ile başlayan reperfüzyon sürecinde ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtla aktifleşen nötrofillerden ve renal vasküler yataktaki endotel hücrelerinden serbest oksijen radikalleri, sitokinler ve sitotoksik ürünlerin oluşması ve doku hasarı yapmasıdır (118). Renal kan akımının yeniden sağlanması sonrasında renal tübüler obstrüksiyonu, tübüler şişmesi ve apoptozis renal hasara yol açtığı düşünülen mekanizmalardır(119). Bu hasarda ayrıca, mitokondri ve peroksizomların yanında ksantin oksidaz ve prostoglandin sentetaz enzimleri, araşidonik asit metabolitleri ve proteazlarda oluşmakta ve böbreklere zarar vermektedirler. Kelly ve ark. Renal iskemi sonrası böbrek dokusundaki miyeloperoksidaz aktivitesinin ilk 4 saat içerisinde anlamlı derecede arttığını saptamışlardır(120,121). Rat nötrofillerinin anti serum olarak tavşan nötrofilleri ile ortamdan uzaklaştırılması sonrasında 45 dk. rat renal arter oklüzyonunu takiben 24 saat

sonra iskemi kökenli olarak, renal disfonksiyon ve tübüler nekrozdan belirgin bir şekilde korunulduğu gösterilmiştir(121).

Lökositlerin renal İ/R hasarında rol aldığına dair önemli veriler mevcuttur. Post iskemik insan ve rat böbreklerinde iç ve dış medullada, asendan vasa rectada lökosit sayısında önemli derecede artış saptanmıştır(122). Başka bir çalışmada 60 dk. renal arter oklüzyonunu takiben 24 saat sonrasında ratlarda peritübüler nötrofil sayısının arttığı gösterilmiştir(123). Yine ratlarda yapılan bir çalışmada, renal pedikül 30 dk. oklüde edildikten sonra böbrek 24 saat reperfüze edilmiş ve peritübüler polimorf nüveli lokosit (PNL) sayısında normalin 10 katı kadar bir artış saptanmıştır(124). Post iskemik bir organda PNL sayısının artması iyileşme süreci ile ilişkili olabileceği gibi potansiyel olarak doku hasarının temelinde de rol oynayabilir. Nötrofillerin ortamdaki temizlenmesi ile post iskemik renal hasarın azaltılabileceği vurgulanmaktadır(125). Dolayısı ile PNL böbreğin İ/R hasarında patofizyolojik rol aldığı ortaya çıkmıştır. Lökositlerin renal İ/R hasarındaki olumsuz etkilerini destekleyen bunca çalışmaya rağmen bu mekanizmalar halen yeterince aydınlatılamamıştır. Literatürde, post iskemik insan böbreklerinin incelenmesi ve deneysel iskemik ABY modellerinde nötrofil sayısındaki artıştan pek bahsedilmemektedir. Ayrıca klinik olarak çok iyi bilinmektedir ki nötropenik hastalarda ABY gelişebilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda, ortamdaki nötrofilleri uzaklaştırılmış ratlarda 40 dk. renal arter oklüzyonu sonrasında böbrek fonksiyonlarında benzer şekilde bozulmalar olmuştur(119). Yine başka bir deneysel çalışmada anti-nötrofil serumu iskemi sonrası fonksiyonel ve morfolojik bir koruma sağlamamıştır(127). Bu çelişkili bulgular nötrofillerin iskemik böbrek hasarı patogenezindeki rolleri hakkında şüphe uyandırmaktadır.

İskemiye uğramış böbrekte reperfüzyon sonrası rejenerasyona yönelik olarak epidermal büyüme faktörleri artar, ancak aynı dönemde açığa çıkan radikal artışı daha baskın olduğundan bu rejenerasyon geri planda kalır(128).

Literatürde renal İ/R hasarını azaltmak amacıyla serbest radikal temizleyici ajanlar kullanılmıştır. Allopürinol, glutatyon, süperoksit dismutaz, alfa tokoferol, deferoksamin ve trimetazidin bunlar arasında sayılabilir (129,130).

### **2.3.7.3. İ/R Hasarının Karaciğer Yansıması**

Karaciğer transplantasyonunu takiben gelişen karaciğer disfonksiyonu, patofizyolojik olarak İ/R hasarının benzeridir. İ/R dönemlerinde, diğer organ hücrelerinde olduğu gibi, hepatositlerde de serbest oksijen metabolitleri oluşur. Kupffer hücreleri aktivasyonu gözlenir. Sinusoid lümenlerinde masif olarak serbest oksijen radikalleri yapımı olur. Endotelial hücre harabiyeti, PMNL akümüasyonu ve takibinde de kapiller tıkanıklık gözlenir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar gözlenir(131).

### **2.3.7.4. İ/R Hasarının Kardiyak Yansıması**

İ/R hasarı kalpte, hafiften ağıra doğru, reperfüzyon aritmileri, mikrovasküler hasar, reversibil mekanizmaların disfonksiyonu nedeniyle miyokardiyal stunning ve hücre ölümü gibi bir takım olaylara sebep olurlar(109).

Bu olayların oluşumunda iki ana hipotez suçlanmaktadır.

1. Oksidatif stres.
2.  $Ca^{+2}$  yüklenmesi (overload) dir.

Bu iki hipotez birbiri içine o kadar çok girmiştir ki, her basamakta birbirlerini etkilemektedirler. Oksidatif stresin neden olduğu olaylar sonucunda, değişik sellüler proteinlerin fonksiyonel modifikasyonları membran permeabilitesinde ve konfigürasyonunda değişikliklere neden olurlar. Bu olaylar sonucunda sarkolemmal  $Ca^{+2}$ -ATPaz pompasında ve  $Na^{+}$ - $K^{+}$ -ATPaz aktivitesinde bozulmalar meydana gelir. Bu mekanizmalardaki değişimler  $Ca^{+2}$  çıkışında azalmaya,  $Ca^{+2}$  girişinde artmaya sebep olur.

## **2.4. ERİTROPOETİN**

Eritropoietin, 30. 4 kDal moleküler ağırlığında bir glikoproteindir(132). Başlıca üretim yeri erişkinlerde böbrek iken fetüste karaciğerdir. Eritropoietin üretimi için en güçlü uyaran anemidir. Kanama ve eritrosit üretiminin azaldığı durumlarda, hipokside salınımı artar(133). EPO'nun iskemiye karşı antiapoptotik, antioksidan, anjiojenik ve nöroprotektif etkiler gibi çok sayıda koruyucu etkileri hücre kültüründe ve hayvan modellerinde gösterilmiştir(134). Ateş E ve ark, renal İ/R hasarı üzerine EPO'nun etkisini ve bu etkide tirozin kinaz yolunun rolünü araştırmışlar. EPO inhibitörü olarak genistein kullanmışlar. Sonuç olarak EPO'nun renal İ/R hasarını azaltmada etkili olduğunu ve bu etkinin tirozin kinaz aktivitesi ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır(134).

Eritrosit üretimi yapan renal hormon olarak tanımlanan EPO'nun diğer bir çok doku tarafından lokal olarak fiziksel ve metabolik strese cevaben salınımının arttığı bilinmektedir. Böbrekler EPO üretiminde primer organdır. EPO'nun sentezi hipoksiye yanıt olarak oluşmakta ve sentez için diğer plazma faktörlerine ihtiyaç duyulmamaktadır. Böbreklerde EPO üreten hücreler primer olarak peritübüler kapiller yataktaki interstisyel hücrelerdir. Ancak çalışmalarda EPO üretimi için glomerüler ve tübüler orjinli hücrelerin varlığıda bildirilmektedir. EPO mRNA'sını üreten hücrelerin sayısı hematokrit seviyesi ile ters orantılıdır. Şiddetli anemide hematokrit azaldıkça EPO salgılayan yeni hücrelerin sayısında artış olduğu ileri sürülmüştür(9).

Fetüste temelde EPO üretimi karaciğerdedir ve böbrekteki primer üretim ancak doğum sonrası 4- 6 hafta sonra gerçekleşmektedir. Erişkin memeli türlerinde de karaciğer primer ekstrarenal EPO üretiminde temel kaynaktır(9,135). Karaciğerdeki üretim için böbreğe oranla muhtemelen daha şiddetli hipoksik stimulus gereklidir. Anefrik olgularda karaciğer en önemli ekstrarenal EPO üreten organdır. Anemik transgenik farelerde yapılan çalışmalarda insitu hibridizasyon deneylerinde EPO mRNA'sının yaklaşık %80'inin hepatositlerde ve geri kalan %20 'sinin sinüzoidal aralıktaki nonepitelyal hücrelerde lokalize olduğu açığa çıkarılmıştır.

EPO gen aracılığı ile üretilen 193 aminoasitlik bir proteindir ve hücrelerden salgılanma öncesinde N-terminalinden 23 aminoasitlik bir rezidüel bölümü ayrılarak periferik kana verilir. Periferik kana salgılandığında karboksil terminalinde 166. pozisyondaki arjininin uzaklaştırıldığı gösterilmiştir. İnsan plazmasında üriner EPO'da yada pürifiye rekombinant EPO'da arjinin rezidüleri bulunmaz. Bu nedenle dolaşımdaki EPO 165 amino asit içermektedir ve bioassay, radyoimmunoassay ve enzyme linked immunoassay yöntemleri ile in vivo ve in vitro ölçümü yapılabilmektedir(9).

Hematolojik olarak normal sağlıklı kadınlarda erkeklere oranla daha düşük hemoglobin konsantrasyonları bulunmasına rağmen erkek ve kadın serum EPO konsantrasyonları arasında anlamlı fark yoktur. Plazmadaki EPO konsantrasyonları yaş ve sirkadiyen ritim ile ilişkili değildir(9). Eritropoezis genellikle anemide ve yükseklik hipoksisinde oksijen sunumu azaldığında stimüle edilmektedir, ancak bu durumlardan glomerüler filtrasyon oranı ve oksijen tüketimi etkilenmemektedir. Bununla birlikte klinikte ve hayvan modellerinde renal arter stenozunda renal kan akımında ve dolayısıyla oksijen sunumunda dramatik bir azalma meydana gelmesine karşın EPO sekresyonunda bir artışa neden



olmaktadır. Bu durum reanal kan akımındaki primer azalmanın glomerüler filtrasyon oranında ve dolayısıyla sodyum reabsorpsiyonu ve oksijen tüketiminde orantılı bir azalmaya neden olduğu şeklinde açıklanmaktadır(9).

EPO'nun eritroid progenitor hücrelerin diferansiasyon ve proliferasyonunun stimüle edilmesi ve eritroid hücrelerin matürasyon sürecinde yaşama kabiliyetini desteklemesi şeklindeki spesifik etkilerinin EPO'nun membran reseptörlerine bağlanması yolu ile ortaya çıktığı gösterilmiştir(136). Yüksek ve düşük afiniteli olmak üzere iki çeşit Epo reseptörü varlığı rapor edilmiştir. EPO membran reseptörüne bağlanmasını takiben EPO hücre içine alınır ve ardından parçalanır. EPO reseptörlerinin EPO ile etkileşimini takiben sinyal iletiminde araşidonik asit metabolizmasının lipoksijenaz ürünleri, kemik iliğine kalsiyumun alınımının stimülasyonu, protein kinaz C aktivasyonu ve hedef eritroid hücre nukleusunda tirozin fosforilasyonu gibi yolların rolü bulunduğu öne sürülmektedir(9).

EPO metabolizmasında primer organ karciğerdir. EPO yarılanma ömrünün yaklaşık ratlarda 1.5- 3.5 saattir. Normal insanlarda endojen EPO'nun yarılanma ömrü 4- 12 saattir. İntravenöz bolus doz olarak verilen pürifiye rekombinant insan EPO plazma klirensi ekspanansiyel bir şekilde gerçekleşir. Eliminasyon yarılanma ömrü normal insanlar ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda 2- 13 saat olarak bildirilmiştir. Plazma EPO klirensi yaklaşık 10 ml/dk'dan azdır. İnsanlarda pürifiye insan EPO'su plazma volümüne bağlı olmakla birlikte dağılım volümü yaklaşık 30- 100 ml/kg olarak belirlenmiştir(9).

EPO üretimini etkileyen farmakolojik ajanlar tablo 2'de verilmiştir. Rekominant insan EPO'sunun klinikte kullanıldığı durumlar; böbrek yetmezliği anemisi (dializ ve predializ hastaları), otolog kan donasyonu, kemoterapi ve radyasyon tedavisinden iyileşme, prematürite anemisi, kronik anemiler [inflamasyon (romatoid artrit, vb), enfeksiyon (AİDS, vb), neoplazi, aplastik anemi, myelodisplastik sendromlar, hemoglobinopatiler (örn: Orak hücreli anemi)] olarak sıralanabilir(9).

| <b>Epo Üretimini Artıranlar</b>       | <b>Epo Üretimini Azaltanlar</b>      |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Kobalt                                | Cıvalı diüretikler                   |
| Tiroksin                              | Alkilleyici ajanlar                  |
| Büyüme hormonu                        | Östrojenler                          |
| Prolaktin                             | Beta2 adrenerjik blokerler           |
| Serotonin                             | Adenozin A1 Ag, (CHA)                |
| Vazopresin                            | Kalsiyum ionofor (A23187)            |
| Testosteron                           | Kalsiyum kanal blokerleri(yüksekdoz) |
| 5-alfa androstanlar                   | Forbol eterleri(TPA)                 |
| 3,5 adenozin siklik monofosfat (cAMP) | Diaçilgliserol                       |
| Prostasiklin (PGI2)                   | IL-1                                 |
| Prostaglandin E2 (PGE2)               | Tümör Nekrozis Faktör (TNF_)         |
| Prostaglandin E1 (PGE1)               |                                      |
| 6-keto PGE1                           |                                      |
| Anjiotensin II                        |                                      |
| Nikel                                 |                                      |
| Albuterol (Ad B2 Ag)                  |                                      |
| Terbutalin (Ad B2 Ag)                 |                                      |
| zoproterenol (Ad B1 B2 Ag)            |                                      |
| Adenozin A2 Ag, (NECA)                |                                      |
| Kalsiyum kanal blokerleri             |                                      |

Tablo 2: Eritropoetin üretimini artıran ve azaltan farmakolojik ajanlar(137).

EPO'nun diğer bir çok doku tarafından lokal olarak fiziksel ve metabolik strese cevaben üretildiği bilinmektedir. Otokrin ve parakrin rolleri ile ön koşullanmaya (iskemik tolerans) neden olur ve spesifik olarak TNF- $\alpha$  ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin beyin, kalp, böbrek ve diğer dokularda harap edici potansiyellerini sınırlar. Lokal EPO üretimi genel olarak iskemik hasarı takiben suprese olduğu için eksojen EPO verilmesi klinik ve preklinik çalışmalarda, İ/R toksisitesinin yol açtığı renal hasar ve stroku takiben, başarılı bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. EPO'nun doku korumasında terapötik zamanlama aralığı, hasardan önce, sırasında ve sonrasında olmak üzere geniştir. EPO'nun doku koruyucu etkisinden sorumlu sinyal yollarını (signaling pathways) anlamada ilerleme kaydedilmiştir. Deneysel gözlemler EPO'nun değişik biyolojik aktivitelerine aracılık eden EPO reseptör izoformlarının varlığını gösterir ve EPO reseptör ve beta common reseptör (CD131) alt ünitesinden oluşan doku koruyucu reseptör kompleksi tanımlanmıştır(138).

EPO'nun nöroproteksiyondaki mekanizmaları arasında, glutamatın yol açtığı toksisitenin önlenmesi, apoptozun inhibisyonu, antiinflamatuvar etkileri ve anjiogenezin stimülasyonu sayılabilir(139).

EPO'nun RAA cerrahisinde İ/R'ye bağlı böbrek hasarı üzerine etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu deneysel çalışmada, EPO'nun sıçan İRRAA, İ/R'si sonrası oluşan böbrek hasarına etkisi araştırıldı. Bu amaçla sıçan böbrek doku örneklerinde malondialdehid (MDA), myeloperoksidaz (MPO) seviyeleri ölçüldü ve histopatolojik inceleme yapıldı.

### **3. MATERYAL METOD**

#### **3.1. DENEY HAYVANLARI**

Bu araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi deney hayvan laboratuvarından elde edilen, Spraque-Dawley türü ratlar kullanılacaktır. Çalışma Cerrahi Araştırma merkezinde yapılacak, 350- 450 gr ağırlığında ratlar kullanılacaktır. Grup 1 ve Grup 3 de 6'şar, Grup 2 ve Grup 4'de 9'ar rat olmak üzere 4 grupta toplam 30 adet rat kullanılarak gerçekleştirilecektir.

Ratlar tel kafeslerde 12 saat gece, 12 saat gündüz koşullarında, ortam sıcaklığı 24 -26 C° ve nem oranı %50-60 olacak şekilde tutuldu. Deneyden 12 saat önce, su hariç beslenmeleri durduruldu. Sıçanların bakımı, Amerika Birleşik Devletleri'nde Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneği tarafından biçimlendirilen, Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından hazırlanıp Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayımlanan Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuz'una (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH basım no. 85- 23, 1985 revize edildi) uygun olarak yapıldı.

Çalışma protokolü ve deneysel yöntem Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Etik Kurul dosya no: 2010/2, tarih 16.02. 2010 toplantı no: 2010/5 karar No: 1).

#### **3.2. DENEY PROSEDÜRÜ**

Bu deneysel yöntem 1995 yılında Thomas Lindsay tarafından 'Ratlarda rüptüre abdominal aort anevrizması modeli' olarak tanımlanmış, ideal şok, iskemi ve reperfüzyon süreleri ile klempin koyulacağı yer tanımlanmıştır.

**Bu modele göre tanımlamalar:**

- 1. Anestezi:** Hayvanların spontan solunumda kalacak şekilde uyutulmasıdır. Bu amaçla Xylazine 10 ml/kg, Ketamin 50 mg/kg dozlarda im. verilecek, gerektiğinde doz tekrarlanacaktır.
- 2. Kateterizasyon:** Arteriel basınç takiplerinin yapılması için sağ karotis arter kateterizasyonu, kan ve mayi replasmanı için sol juguler venin kateterizasyonu.
- 3. Monitorizasyon:** Kan basıncının transducer kullanılarak monitorize edilmesi.
- 4. Şok:** Heparinli bir enjektöre ratlardan kan alınarak ortalama arteriel basıncın (MAP)< 50 mmHg'ye düşürülmesi ve 60 dk. boyunca bu basınçta tutulması. Modeldeki şok süresi 60 dk. dır. (Modeldeki şok süreci hastadaki anevrizma rüptürünü ve hemorajik şoku simüle eder)
- 5. Laparotomi:** Median batin insizyonu ile retroperitoneal bölgede abdominal aorta ulaşıp klemp koyulacak alanın gerekli eksplorasyonunun yapılması.
- 6. İskemi( X-Klemp):** Laparotomi yapılır, süperior mezenterik arterin üzerinden ve iliak bifurkasyodan mikro klipler koyularak aort klemlenir. 60 dk. boyunca aort klempli kalır. (Modeldeki iskemi süreci; cerrahi tedaviyi yani aort klempini ile kanamanın durdurulmasını ve cerrahi rekonstrüksiyon sürecini simüle eder).
- 7. Resusitasyon:** Klemp koyulduktan sonra ratlardan alınan kanın yarısının geri verilmesidir.
- 8. Reperfüzyon:** İskemik sürecin sonunda klemler açılarak alt beden yeniden kanlandırılır. Bu sırada rattan alınan kanın geri kalan yarısı da verilir, ayrıca ringer laktat infüzyonu da yapılarak  $MAP \geq 100\text{mmHg}$  tutulur. 120 dk. süreyle reperfüzyon uygulandıktan sonra ratlar öldürülerek kan ve doku örnekleri alınır.
- 9. Hemodinamik kayıtlar:** Tüm deney süreci boyunca her bir deneğin MAP değerleri ve kalp hızları 10'ar dakika aralıklarla kaydedilir.
- 10. Sıvı ve kan titrasyonları:** Deneklerden  $MAP \leq 50\text{mmHg}$  olması için alınan kan miktarları ve deneklere  $MAP \geq 100\text{mmHg}$  tutturmak için verilen ringer laktat miktarları kaydedilir.

### **3.3. DENEYSEL ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE AORTİK İ/R TEKNİĞİ**

Standard deney hayvanlarına 12 saatlik açlık süresinden sonra anestezi verilecek ve deney protokolü başlatılacaktır.

#### **3.3.1. Kateterizasyon Aşaması:**

Bütün gruplarda rutin olarak uygulanacaktır. Sağ karotis arter ve sol internal juguler ven cerrahi olarak eksplore edilerek 22G intraketle kanüle edilecek, arteryel hat 3'lü musluk ve transducer setle monitöre bağlanacak, deney boyunca invaziv basınç monitorizasyonu devam ettirilecektir.

#### **3.3.2. Şok Aşaması:**

Kateterizasyon işlemi bitirildiğinde Grup 3 ve Grup 4 deneklere içinde 500 IUnit Heparin olan enjektöre MAP $\leq$ 50 mmHg oluncaya kadar kontrollü bir şekilde karotis arterden kan alınarak şok oluşturulacaktır. Bu kan resüstasyonda kullanılmak üzere oda ısısında muhafaza edilecektir. Şok süresi MAP $\leq$  50mmHg olduktan sonra 1 saat devam ettirilecektir. Bu süreçte MAP  $\leq$ 50mmHg olması için gerektiğinde belli aralıklarla yeniden kan alınacak ve bu miktarlar ve zamanları kaydedilecektir.

#### **3.3.3. Laparotomi + İskemi + Resüsitasyon Aşaması:**

Şok aşamasının sonuna doğru median laparotomi yapılarak abdominal aort eksplore edilecek, eksplorasyon sonrası bütün deneklere 100 IU Heparin iv uygulanarak antikoagülasyon sağlanacaktır. Bir saatlik şok aşaması bittiğinde Grup 3 ve Grup 4 deneklere deneklere süperior mezenterik arterin üzerinden ve aortik bifürkasyo düzeyinden bullog klempler koyularak 1 saatlik iskemi başlatılacak, klempler koyulduğu anda resüstasyon başlatılarak deneklerden alınarak oda ısısında muhafaza edilmiş kanın yarısı internal juguler venden geri verilecektir.

#### **3.3.4. İlaç Verilmesi:**

1 saatlik iskemik sürecin 55. dk. da Grup 1 ve 2 deneklere 1 ml Serum fizyolojik, Grup 3 ve 4 deneklere EPO 2000 Ü/kg dozu ile intraperitoneal olarak verilecektir.

### **3.3.5. Reperfüzyon Aşaması:**

Grup 2 ve Grup 4 deneklerde 1 saatlik iskemik sürecin sonunda aort klempleri yeniden açılarak alt beden iskemisi sonlandırılacak ve reperfüzyon başlatılacaktır. Klemp açılmadan hemen önce deneğin kendi kanından geri kalan da deneğe geri verilecektir.

Denekler 120 dk boyunca reperfüzyonda bırakılacaklar, bu sırada MAP> 100 mmHg olacak şekilde deneklere Ringer Laktat replasmanı yapılacak ve verilen miktarlar kaydedilecektir.

### **3.3.6. Deneyin Sonlandırılması:**

120 dk reperfüzyon süresinin sonunda bütün deneklere kan alma yöntemiyle ötanazi uygulanacaktır.

## **3.4. GRUPLAR VE ÖZELLİKLERİ:**

Deneylerde toplam 30 adet rat kullanılacaktır. Ölüm oranları yüksek olabileceği için 2. ve 4. Grupların rat sayıları 9 olarak belirlenmiştir.

Grup 1: Sham: 6 rat içeriyor. AKM, eksplorasyon, heparinizasyon yapıp SF verilerek 240 dk bekletilecek.

Grup 2: Şok + I/R+ SF: 9 rat içeriyor. AKM, eksplorasyon, heparinizasyon, şok, iskemi ve reperfüzyon yapılacak, ilaç kontrolü olarak SF verilecek.

Grup 3: Sham + EPO: 6 rat içeriyor. AKM, eksplorasyon, heparinizasyon yapıp EPO verilerek 240 dk bekletilecek.

Grup 4: Şok+ I/R+ EPO: 9 rat içeriyor. II. Grupla aynı işlemler yapılacak, ilaç olarak EPO verilecek.

## **3.5. ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ**

Bu çalışmada RAAA modelinde EPO'nun böbrek hasarına olan etkisi araştırılacaktır. Bu hasarı ve ilacın bunu düzeltici etkisinin olup olmadığının belirlenmesi için bazı parametreler incelenecektir.

1. Deney boyunca invaziv kan basıncı ve kalp hızının takibi
2. Deney boyunca yapılan sıvı (Ringer) resüsitasyonunun titrasyonu
3. BUN, Kreatinin

4. Kanda MDA, MPO, TNF- $\alpha$
5. Böbrekte MDA, MPO
6. Böbrek dokusunun histopatolojik incelenmesi

**İnvaziv kan basıncı ve kalp hızı takibi:** Şok, İ/R süreçlerindeki hemodinamik değişiklikler izlenerek deney modelinin etkinliği takib edilecek.

**Sıvı titrasyonları:** Verilen ilaçların intravasküler volüme etkisinin olup olmadığı, resüstasyon ihtiyacının ne ölçüde değiştiği belirlenecek.

**Kan gazları:** Alveolar gaz değişimini, genel metabolik durumu, perfüzyonun yeterliliğini ve asidozu belirleyecektir.

**MDA:** Lipid peroksidasyonunu, dolayısıyla İ/R serbest oksijen radikali varlığını gösterir.

**MPO :** Nötrofil spesifiktir ve dokudaki nötrofil infiltrasyonunu gösterir.

**TNF- $\alpha$ :** Sistemik enflamasyonun göstergesi olan ve akut faz reaksiyonlarını tetikleyen bir sitokindir.

### **3.6. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER**

#### **3.6.1. Malondialdehit ( MDA ):**

Reperfüzyon fazında oksijenin yeniden ortama girmesiyle, yağ asit radikalleri oksijen ile birleşerek lipit peroksidasyon reaksiyonu oluşturmaktadır. MDA lipoperoksidasyonunun bir ürünüdür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede, uygun bir değer olduğu bildirilmektedir(140).

##### **3.6.1.1. Dokularda Malondialdehit Ölçümleri**

Dokularda MDA düzeyleri Mihara ve Uchiyama'nın 1978 yılında geliştirdikleri tiyobarbitirik asit metoduyla çalışıldı. Metodun prensibi; tiobarbitirik asit ile doku homojenatındaki MDA nın reaksiyona girerek oluşturdukları renkli kompleksin 532 nm dalga boyundaki ışığı absorbe etmesine dayanır. Oluşan renkli kompleksin absorbans miktarı MDA miktarı ile doğru orantılıdır. Ölçümde absorbans miktarlarına göre doku MDA düzeyleri nmol/gr olarak hesaplandı.



### **3.6.1.2. Serum MDA Ölçüm Yöntemi**

Rat plazma örneklerinde MDA miktarı 1984 yılında Yagi tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) metodu kullanılarak ölçüldü. Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ile tiobarbitürik asit arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk 532 nm dalga boylu ışıkta spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm sonucunda plazma MDA miktarları nmol/mL olarak hesaplandı.

### **3.6.2. Miyeloperoksidaz ( MPO ) :**

İ/R hasarında hücresel zedelenmede baş rol oynayan hücreler, PMNL'lerdir. En çok nötrofillerde bulunan ve peroksidaz enzimi olan Miyeloperoksidaz, nötrofillerin azurofik granüllerinde depo edilen lizozomal bir proteindir. Heme pigmentine sahip olduğu için pü ve bazı mukus örnekleri gibi nötrofilden zengin sekresyonların yeşil rengini verir.

MPO nun fonksiyonu, Nötrofillerde hücre solunumu sırasında hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve klorid (Cl<sup>-</sup>) anyonundan hipoklorik asit (HOCl) oluşturur, bu işlem sırasında heme kofaktör olarak kullanılır. Ayrıca hidrojen peroksidi bir oksitleyici ajan olarak kullanarak tirozini oksitleyerek tirozil radikale çevirir. Serum ve doku MPO değerlerinin ölçülmesi nötrofil aktivasyonu hakkında bilgi verir.

#### **3.6.2.1. Dokularda Miyeloperoksidaz Ölçümleri**

Doku MPO seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Hycult biotech, Catalog No. HK105, The Netherland) kullanılarak belirlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar gram doku başına ng/ml cinsinden verildi.

#### **3.6.2.2. Serumda MPO Düzeylerinin Ölçümleri**

Serum MPO seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Hycult biotech, Catalog No. HK105, The Netherland) kullanılarak belirlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar ng/ml cinsinden verildi.

### 3.6.3. TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ ; 17 kDal ağırlığında, aktive makrofajlardan, monositlerden, T lenfositlerden, killer hücrelerden ve fibroblastlar tarafından üretilen bir proinflamatuvar sitokindir. TNF- $\alpha$ , güçlü bir kemoatraktanttır ve erken sitokin cevabı oluşturur, IL-1, IL-6, IL-8 ve PAF salınımı düzeyleri artır. Serebral veya iskelet kası İ/R hasarında yükselmiş serum TNF- $\alpha$  düzeyleri tesbit edilir ve pulmoner İ/R hasarında nötrofil sekestrasyonu ve permeabilite artışı yaptığı bilinir. İskemi sırasında serum TNF- $\alpha$  hızlı artışı, rat akciğerlerinde iNOS tarafından up-regüle edilen NO üretimini artırır. Aynı çalışmada alt ekstremitte iskemisi oluşturulmadan önce TNF- $\alpha$  aktivitesinin inhibe edilmesi ile pulmoner NO üretiminin azaldığı ve İ/R hasarının şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ , ROS üretimine sebep olur ve muhtemelen ICAM-1 salınımını artırmak yoluyla vasküler endoteliumun nötrofile bağlı hasara olan hassasiyetini artırır.

Çeşitli hayvan modeli çalışmalarında TNF- $\alpha$  blokajının İ/R hasarının şiddetini azalttığı yolunda tedavi edici bir etkisi olduğunu göstermektedir. Anti-TNF- $\alpha$  antikoru İ/R hasarına bağlı böbrek hasarına karşı koruyucu rol oynarlar, mikrovasküler hasarı önlerler, no-reflowu düzelterek İ/R hasarının lokal ve sistemik etkilerini azaltırlar.

#### 3.6.3.1. Serum TNF- $\alpha$ Düzeylerinin Ölçüm Yöntemi

Serum TNF $\alpha$  seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Bender MedSystems, Catalog No. BMS622, Vienna, Austria) kullanılarak belirlendi. Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar pg/ml cinsinden verildi.

#### 3.6.4. Serum BUN (Kan Üre Azotu) ve Kreatinin Ölçümleri

BUN: Kan üre nitrojeni olarak bilinen ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bu test üreden oluşan nitrojenin kanda ölçümüdür. Üre, karaciğerdeki protein metabolizmasının son ürünüdür ve böbrekler tarafından kandan uzaklaştırılır. Kandaki değeri normalde 7- 21 mg/dL dir.

Kreatinin: Kaslardaki kreatinin fosfatın yıkım ürünüdür, böbreklerden atılır. Kandaki kreatinin ölçümü böbrek fonksiyonlarını gösteren en önemli indikatördür. Böbreğin süzme

fonksiyonunda bozukluk varsa kan kreatinin değerleri yukselir. İnsan referans değerleri kadınlarda 0,5- 1,0mg/dL, erkeklerde 0,7-1,2 mg/dL dir.

Serum BUN ve Kreatinin değerleri Roche/Cobas 6000 sistemde, orijinal ayraçları kullanılarak ölçüldü.

### **3.7. BÖBREK DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

Çalışma sonunda ratlardan çıkarılan böbrekler sagittal olarak ikiye bölündü. Papilla, medulla ve korteks kısımlarını içeren böbrek dokusu %10'luk formaldehitte 48 saat tespit edildi. Tespit sonrası dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Xylende şeffaflaştırıldıktan sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan tam otomatik mikrotom (Leica RM 2255) ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyandı. Elde edilen preparatların histolojik değerlendirmesi, çalışma gruplarından habersiz, bu konuda deneyimli bir histolog tarafından ışık mikroskopik olarak yapıldı.

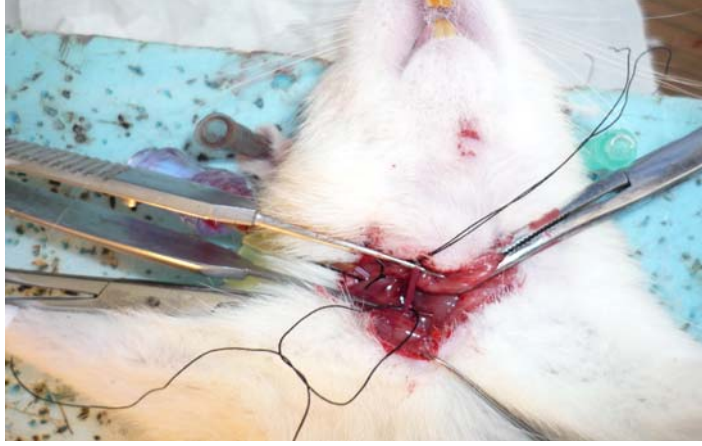
Değerlendirmede tüm preparatlar X40, X100, X200 ve X400 büyütmede sırası ile gözden geçirildi. Böbrek kesitleri tübüler hücrelerde dejenerasyon ve intertübüler konjesyon açısından yarı kantitatif olarak 0- 3 arasında skorlandı.

Skorlamada, 0: Hiç yok, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli olarak değerlendirildi.

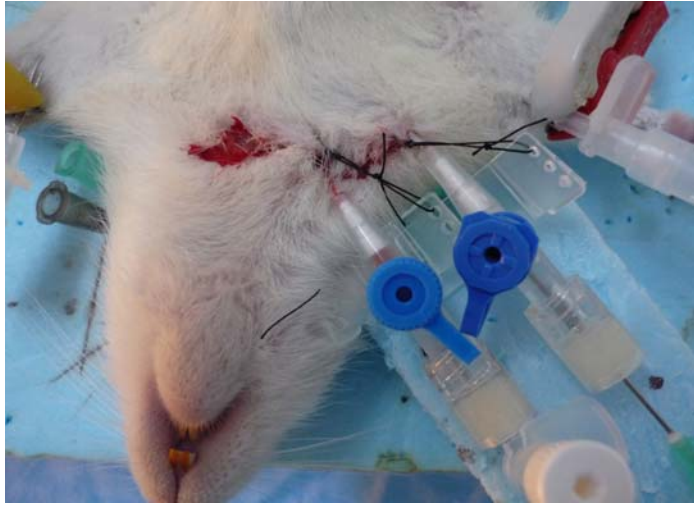
Skorlama için preparatlar X400 büyütmede 20 farklı alan gözden geçirilerek değerlendirildi. Hasar değerlendirmesinde korteks ve dış meduller alan esas alındı. Tübüler dejenerasyon değerlendirmesinde, tübüler dilatasyon, tübüler epitelial hücrelerde dökülme ve tübüler hücrelerde vakuolizasyon değerlendirildi.

### **3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

İstatistiksel analizin yapılmasında bilgisayar programı olarak SPSS 10(SPSS Inc. , Chicago, IL; USA) kullanıldı. Veriler 'ortalama ± standart sapma' olarak sunuldu. Biyokimyasal verilerin analizlerinde sayısal değerler Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli mann Whitney U testi ) ile karşılaştırılacak, ortalama ve Standard sapmalar hesaplanarak  $p<0.016$  anlamlı kabul edilecektir. Histopatolojik skorlamanın istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-Square testi kullanıldı.



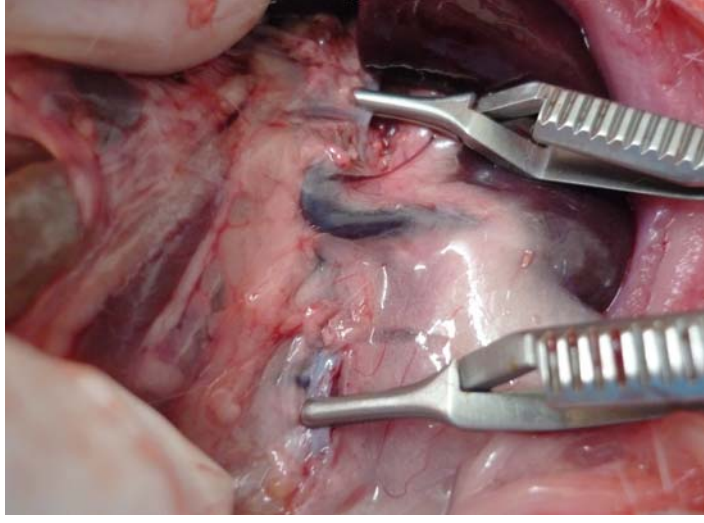
Resim 1: Karotis arter explorasyonu.



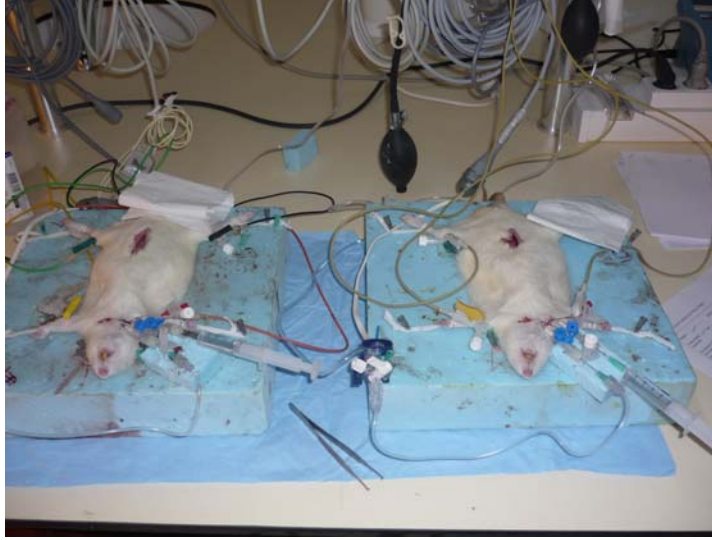
Resim 2: Karotis arter ve Juguler ven Kanülasyonu.



Resim 3: Göbek üstü ve altı batın insizyonu.



Resim 4: Abdominal aortanın inferior mezenter arter ile common iliyak arter bifurkasyonu arasında klemplenmesi.



Resim 5: Ratların hemodinamik olarak takibi ve monitörizasyonu.

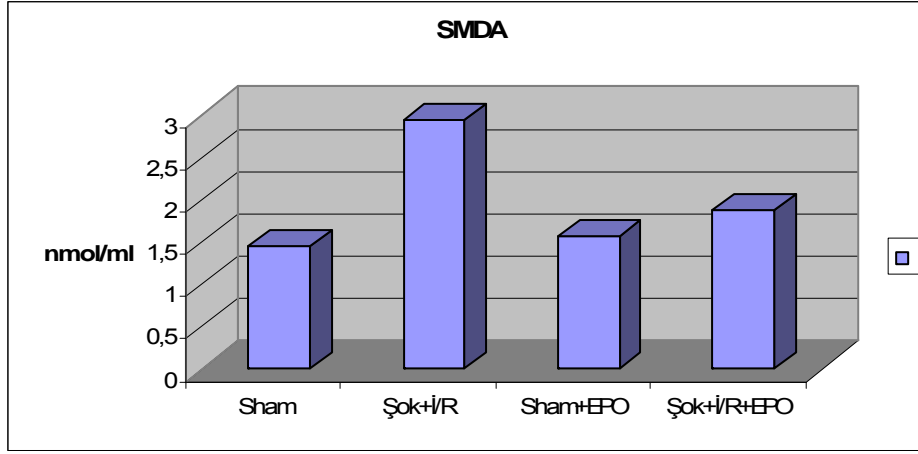
## **4. BULGULAR**

### **4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm denekler çalışmayı tamamladı. Deney sırasında mortalite olmadı. Biyokimyasal ve histolojik verilerin analizlerinde sayısal değerler Kruskal Wallis varyans analizi (Post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ) ile karşılaştırıldı.  $P < 0.016$  anlamlı kabul edildi.

Histopatolojik skorlamının istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-Square testi kullanıldı.

## 4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ



Grafik 1:SMDA'nın ( nmol/ml) gruplar arası değerlerin grafiksel analizi.

\* Diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0.016$

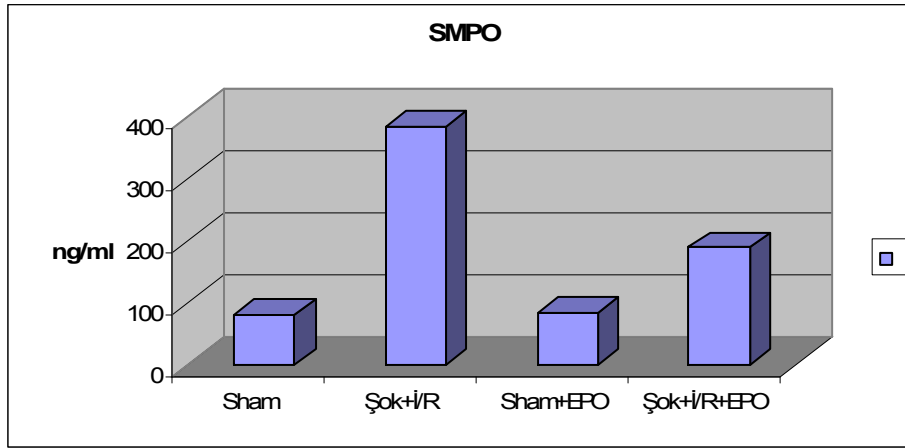
| SMDA        | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|-------------|---|---------|---------|------|----------------|
| Sham        | 6 | 0,71    | 1,99    | 1,46 | 0,48           |
| Şok+İ/R     | 9 | 1,66    | 6,34    | 2,95 | 1,48           |
| Sham+EPO    | 6 | 1,23    | 1,76    | 1,56 | 0,20           |
| Şok+İ/R+EPO | 9 | 1,33    | 2,95    | 1,88 | 0,51           |

Tablo 3: SMDA değerleri nmol/ml

SMDA; Sham grubunda 0.71 ile 1.99 arasında değerlerde ve ortalama  $1,46 \pm 0,48$  olarak, Şok+İ/R grubunda 1.66 ile 6.34 arasında değerlerde ve ortalama  $2,95 \pm 1,48$  olarak, Sham+EPO grubunda 1.23 ile 1.76 arasında değerlerde ve ortalama  $1,56 \pm 0,20$  olarak ve Şok+İ/R+EPO grubunda ise 1.33 ile 2.95 değerlerde ve ortalama  $1,88 \pm 0,51$  bulundu.

Grupların ikili karşılaştırılmalarında:

Şok+İ/R grubunda Serum MDA değeri Sham grubuna göre anlamlı olarak yükselmiş olup ( $p = 0,002$ ), Sham+EPO verilen grupta bir miktar düşmekle birlikte  $p = 0,019$  olduğu için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ( $p < 0,016$ ). Sham ve Sham+EPO grupları arasında MDA değeri bakımından farklılık yoktur ( $p = 1,0$ ).



Grafik 2: SMPO'nun (ng/ml) gruplar arası değerlerin grafiksel analizi.

\* Diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0.016$

| SMPO        | N | Minimum | Maximum | Mean   | Std. Deviation |
|-------------|---|---------|---------|--------|----------------|
| Sham        | 6 | 31,08   | 144,26  | 81,83  | 52,25          |
| Şok+İ/R     | 9 | 317,43  | 421,32  | 383,85 | 38,01          |
| Sham+EPO    | 6 | 51,79   | 100,31  | 83,34  | 17,02          |
| Şok+İ/R+EPO | 9 | 164,12  | 199,41  | 188,82 | 10,47          |

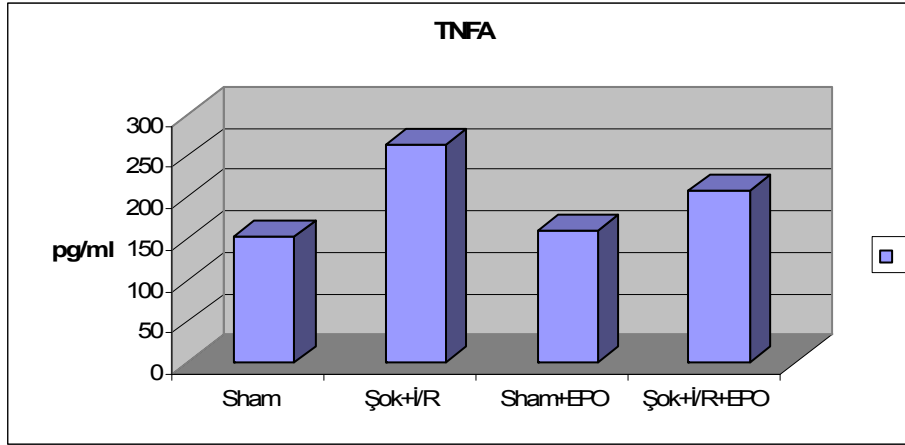
Tablo 4: SMPO değerleri ng/ml.

SMPO; Sham grubunda; 31,08 ile 144,26 arasında değerlerde ve ortalama  $81,83 \pm 52,25$  olarak, Şok+İ/R grubunda 317,43 ile 421,32 arasında ve ortalama  $383,85 \pm 38,01$ , Sham+EPO grubunda da 51,79 ile 100,31 arasında ve ortalama  $83,34 \pm 17,02$ , Şok+İ/R+EPO grubunda ise 164,12 ile 199,41 değerlerde ve ortalama  $188,82 \pm 10,47$  bulundu.

Grupların ikili karşılaştırılmalarında;

Şok+İ/R grubunda Serum MPO değeri Sham grubuna göre anlamlı derecede yükselmiş olup ( $p = 0,001$ ), Sham ve Sham+EPO grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Ancak Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakta ( $p = 0,001$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0,016$ ).





Grafik 3: TNF- $\alpha$ 'nın (pg/ml) gruplar arası değerlerin grafiksel analizi

\* Diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0.016$

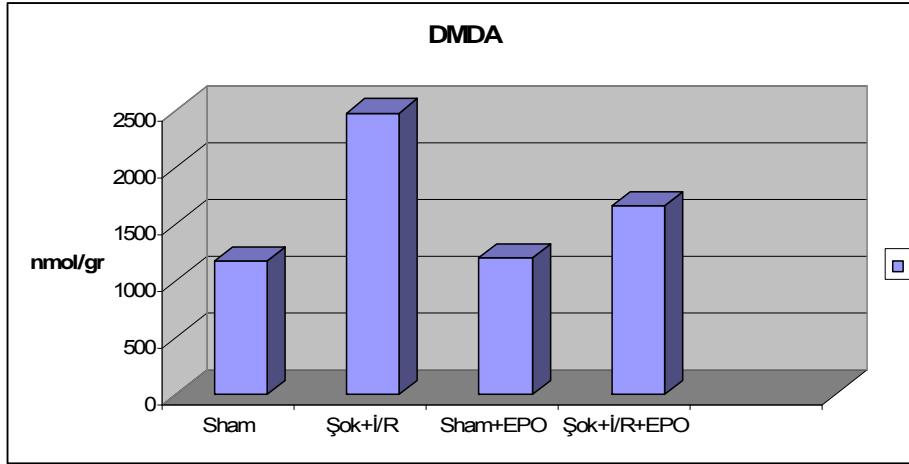
| TNF- $\alpha$ | N | Minimum | Maximum | Mean   | Std. Deviation |
|---------------|---|---------|---------|--------|----------------|
| Sham          | 6 | 121,57  | 211,12  | 151,63 | 30,64          |
| Şok+İ/R       | 9 | 245,76  | 295,51  | 262,71 | 18,24          |
| Sham+EPO      | 6 | 138,56  | 198,50  | 159,08 | 24,12          |
| Şok+İ/R+EPO   | 9 | 184,06  | 233,38  | 206,99 | 14,92          |

Tablo 5: TNF- $\alpha$  değerleri pg/ml

TNF- $\alpha$ ; Sham grubunda; 121,57 ile 211,12 arasında değerlerde ve ortalama 151,63  $\pm$ 30,64 olarak, Şok+İ/R grubunda 245,76 ile 295,51 arasında ve ortalama olarak, 262,71  $\pm$ 18,24, Sham+EPO grubunda da 138,56 ile 198,50 arasında ve ortalama olarak, 159,08  $\pm$ 24,12, Şok+İ/R+EPO grubunda ise 184,06 ile 233,38 değerlerde ve ortalama 206,99  $\pm$ 14,92 bulundu.

#### Grupların ikili karşılaştırılmalarında

Şok+İ/R grubunda Serum TNF- $\alpha$  değeri Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P = 0,001$ ) ve istatistiksel açıdan önemlidir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde azalma meydana gelmekte ancak Sham grubu değerleri seviyesinde kalmakta ( $p = 0,699$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır. Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakta ( $p = 0,001$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0,016$ ).



Grafik 4: DMDA'sının (nmol/gr) gruplar arası değerlerin grafiksel analizi.

\* Diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0.016$

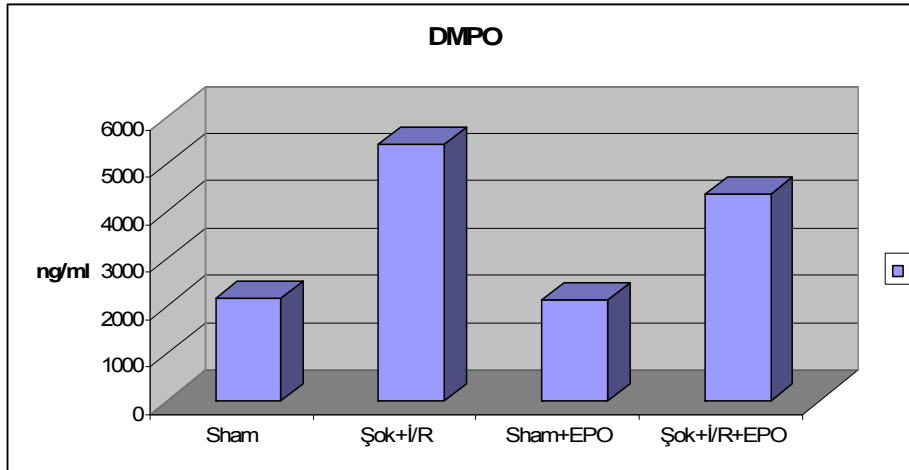
| DMDA        | N | Minimum | Maximum | Mean    | Std. Deviation |
|-------------|---|---------|---------|---------|----------------|
| Sham        | 6 | 1047,73 | 1295,57 | 1177,10 | 89,33          |
| Şok+İ/R     | 9 | 1374,08 | 3712,96 | 2479,32 | 637,15         |
| Sham+EPO    | 6 | 809,08  | 1790,25 | 1197,97 | 361,84         |
| Şok+İ/R+EPO | 9 | 829,52  | 1998,23 | 1662,22 | 343,78         |

Tablo 6: DMDA değerleri nmol/gr

DMDA; Sham grubunda; 1047,73 ile 1295,57 arasında değerlerde ve ortalama olarak  $1177,10 \pm 89,33$ , Şok+İ/R grubunda 1374,08 ile 3712,96 arasında ve ortalama olarak  $2479,32 \pm 637,15$ , Sham+EPO grubunda da 809,08 ile 1790,25 arasında ve ortalama olarak  $1197,97 \pm 361,84$ , Şok+İ/R+EPO grubunda ise 829,52 ile 1998,23 değerlerde ve ortalama  $1662,22 \pm 343,78$  bulundu.

#### Grupların ikili karşılaştırılmalarında

Şok+İ/R grubunda doku MDA değeri Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P = 0,001$ ) ve istatistiksel açıdan önemlidir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde azalma meydana gelmekte ve Sham grubu değerlerine gerilemekte olup ( $p = 0,937$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakta ( $p = 0,003$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır ( $P < 0,016$ ).



Grafik 5: DMPO'nun (ng/ml) gruplar arası değerlerin grafiksel analizi

\* Diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0.016$

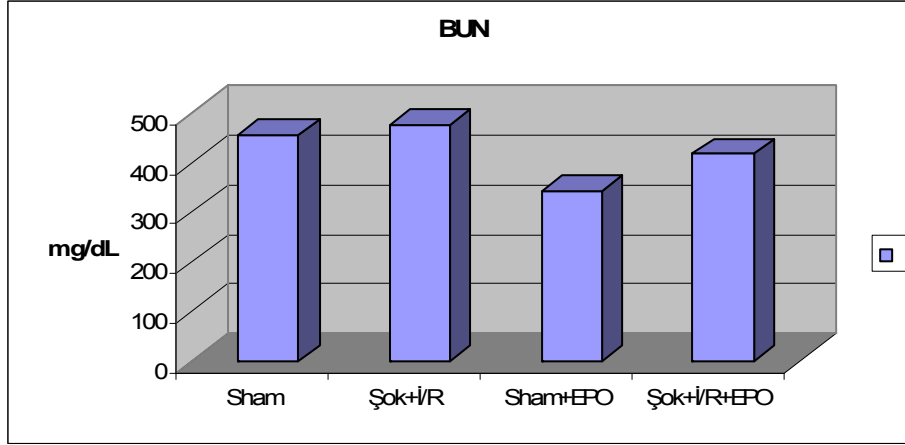
| DMPO        | N | Minimum | Maximum | Mean    | Std. Deviation |
|-------------|---|---------|---------|---------|----------------|
| Sham        | 6 | 724,63  | 4053,27 | 2153,40 | 1389,79        |
| Şok+İ/R     | 9 | 4743,43 | 6771,04 | 5419,15 | 646,69         |
| Sham+EPO    | 6 | 1025,21 | 4214,43 | 2136,50 | 1313,82        |
| Şok+İ/R+EPO | 9 | 3473,05 | 5507,88 | 4365,00 | 743,33         |

Tablo 7: DMPO değerleri ng/ml

DMPO; Sham grubunda; 724,63 ile 4053,27 arasında değerlerde ve ortalama olarak 2153,40  $\pm$ 1389,79 Şok+İR grubunda 4743,43 ile 6771,04 arasında ve ortalama olarak 5419,15  $\pm$ 646,69, Sham+EPO grubunda da 1025,21 ile 4214,43 arasında ve ortalama olarak 2136,50  $\pm$ 1313,82, Şok+İR+EPO grubunda ise 3473,05 ile 5507,88 değerlerde ve ortalama 4365,00  $\pm$ 743,33 bulundu.

#### Grupların ikili karşılaştırılmalarında

Şok+İ/R grubunda doku MPO değeri Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P = 0,001$ ) ve istatistiksel açıdan önemlidir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde azalma meydana gelmekte ve Sham grubu değerlerine gerilemekte olup ( $p=1,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte, Şok+İ/R grubuna göre azalmakla birlikte ( $p = 0,019$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ( $P < 0,016$ )



Grafik 6: BUN'un (mg/dL) gruplar arası değerlerin grafiksel analizi

\* Diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0.016$

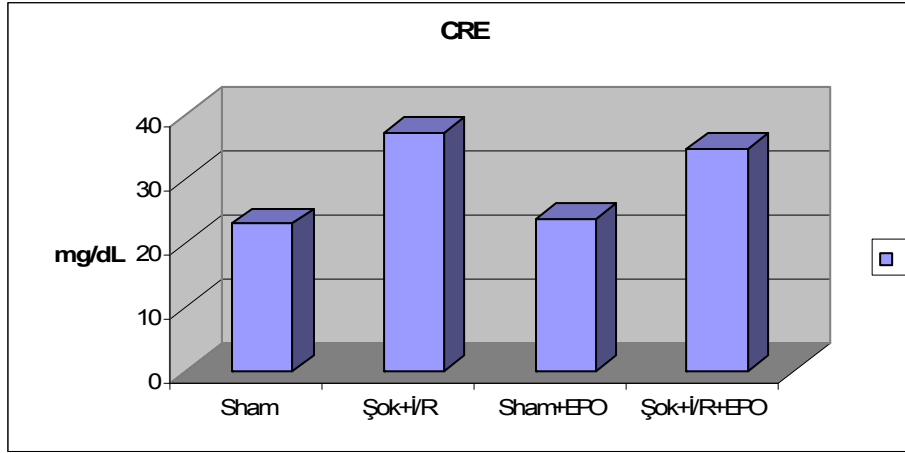
| BUN         | N | Minimum | Maximum | Mean   | Std. Deviation |
|-------------|---|---------|---------|--------|----------------|
| Sham        | 6 | 350,00  | 619,00  | 456,66 | 101,72         |
| Şok+İ/R     | 9 | 157,00  | 694,00  | 475,00 | 161,76         |
| Sham+EPO    | 6 | 182,00  | 574,00  | 344,00 | 140,94         |
| Şok+İ/R+EPO | 9 | 263,00  | 540,00  | 417,11 | 86,66          |

Tablo 8: BUN değerleri mg/dl.

BUN; Sham grubunda; 350,00 ile 619,00 arasında değerlerde ve ortalama olarak 456,66  $\pm$ 101,72, Şok+İ/R grubunda 157,00 ile 694,00 arasında ve ortalama olarak 475,00  $\pm$ 161,76, Sham+EPO grubunda da 182,00 ile 574,00 arasında ve ortalama olarak 344,00  $\pm$ 140,94, Şok+İ/R+EPO grubunda ise 263,00 ile 540,00 değerlerde ve ortalama 417,11  $\pm$ 86,66 bulundu.

Grupların ikili karşılaştırılmalarında

Şok+İ/R grubunda BUN değeri Sham grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P = 0,222$ ) ve istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde belirgin bir azalma meydana gelmekte ve Sham grubu değerlerinin de altına gerilemekte ( $p = 0,180$ ) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şok+İ/R+EPO grubunda, Sham grubu ve Şok+İ/R grubuna göre azalmakla birlikte ( $p = 0,222$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ( $P < 0,016$ ).



Grafik 7:CRE'nin (mg/dL) gruplar arası değerlerin grafiksel analizi

\* Diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0.016$

| CRE         | N | Minimum | Maximum | Mean  | Std. Deviation |
|-------------|---|---------|---------|-------|----------------|
| Sham        | 6 | 19,00   | 28,00   | 23,00 | 3,03           |
| Şok+İ/R     | 9 | 31,00   | 42,00   | 37,22 | 3,18           |
| Sham+EPO    | 6 | 17,00   | 35,00   | 23,83 | 6,82           |
| Şok+İ/R+EPO | 9 | 32,00   | 45,00   | 34,77 | 4,14           |

Tablo 9: CRE değerleri mg/dl.

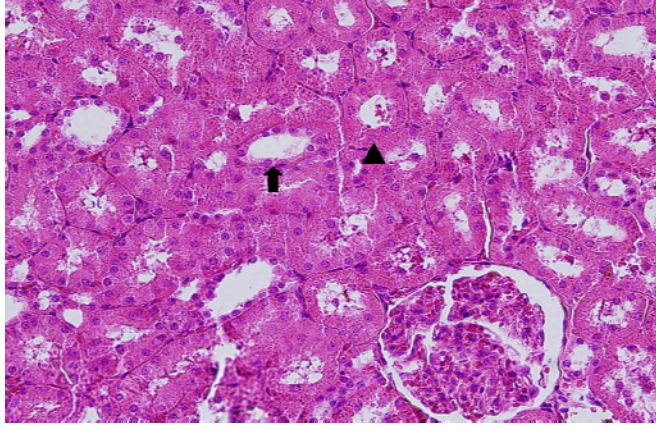
CRE; Sham grubunda; 19,00 ile 28,00 arasında değerlerde ve ortalama olarak  $23,00 \pm 3,03$ , Şok+İ/R grubunda 31,00 ile 42,00 arasında ve ortalama olarak  $37,22 \pm 3,19$ , Sham+EPO grubunda da 17,00 ile 35,00 arasında ve ortalama olarak  $23,83 \pm 6,82$ , Şok+İ/R+EPO grubunda ise 32,00 ile 45,00 değerlerde ve ortalama  $34,77 \pm 4,14$  bulundu.

#### Grupların ikili karşılaştırılmalarında

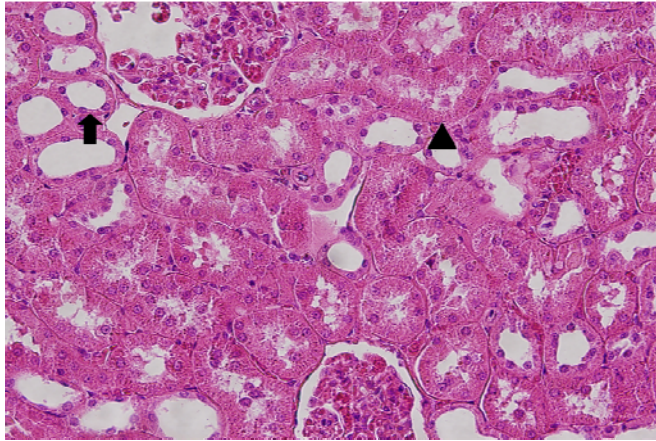
Şok+İ/R grubunda CRE değeri Sham grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P= 0,094$ ) ve istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde belirgin bir azalma meydana gelmekte ve Sham grubu değerlerine gerilemekte ( $p=0,818$ ) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şok+İ/R+EPO grubunda, Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakla birlikte ( $p= 0,094$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ( $P < 0,016$ ).

### 4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

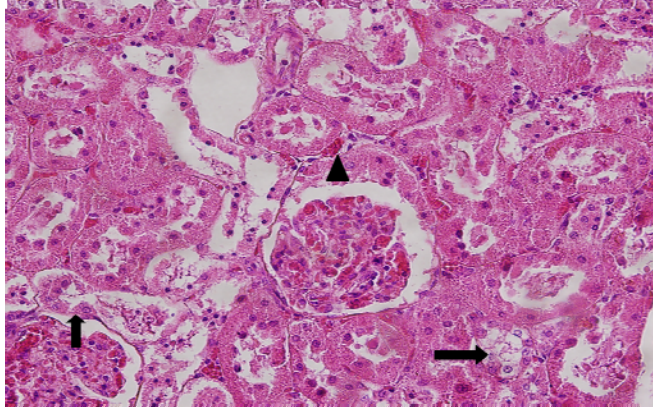
Çalışma sonunda sham grubuna ait preparatlarda normal böbrek yapısı izlendi. Proksimal ve distal tübüller normal görünümde idi (Resim 6). Sham+EPO grubuna ait böbrek dokusu preparatlarında, sham grubuna benzer normal böbrek histolojik yapısı izlendi (Resim 7). Şok+İ/R grubuna ait preparatlarda proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde yaygın vakuolizasyon, epitel hücrelerinde tübül lümenine dökülme ve intertübüler alanda yaygın vasküler konjesyon izlendi (Resim 8). Şok+İ/R+EPO grubunda hafif derecede tübüler hücrelerde dejenerasyon ve hafif intertübüler konjesyon izlendi (Resim 9).



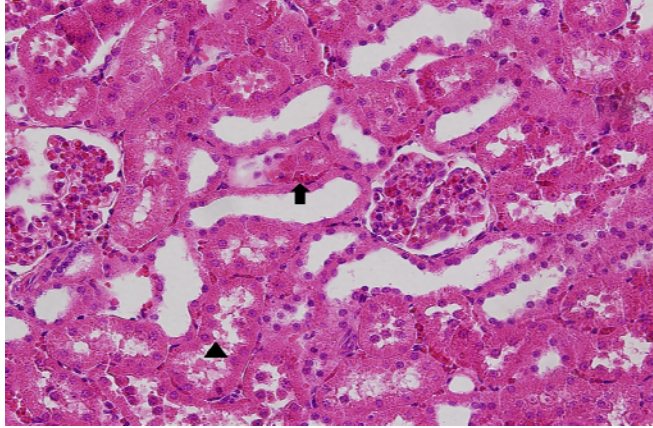
Resim 6: Sham grubuna ait böbrek dokusu normal proksimal (▲) ve distal tübül (↑) yapısı gösteriyordu (H&E X200).



Resim 7: Sham+EPO grubuna ait böbrek dokusu normal proksimal (▲) ve distal tübül (↑) yapısı gösteriyordu (H&E X200).



Resim 8: Şok+İ/R grubuna ait böbrek dokusu tübül epitel hücrelerinde yaygın vakuolizasyon, epitel hücrelerinde lümene dökülme (↑) ve yaygın intertübüler vasküler konjesyon (▲) gösteriyordu (H&E X200).



Resim 9: Şok+İ/R+EPO grubuna ait böbrek dokusu tübül hücreleri normale yakın görünümde idi. Yer yer tübüler hücrelerde hafif dejenerasyon (↑) ve hafif intertübüler vasküler konjesyon(▲) mevcut idi(H&E X200).

|              | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|--------------|---------|---------|---------|---------|
| Sham         | % 66,7  | % 33,3  | 0       | 0       |
| Şok+İ/R      | 0       | 0       | % 33    | % 66    |
| Sham + EPO   | 0       | % 83,3  | % 16,7  | 0       |
| Şok+İ/R+ EPO | 0       | % 11,1  | % 77,8  | % 11,1  |

Tablo 10: Chi-Square testine göre böbrek tübüler hasarının gradelemesi

Tablodan da anlaşılacağı gibi sham grubunda tübüler hasar çoğunlukla grade 0 (%66,7) ve az bir yüzdeyle grade 1 olarak izlenmiş, Şok+İ/R grubunda ise en fazla (%66) Grade 3 hasar görülmüştür. EPO verilen Şok+İ/R+EPO grubunda grade 3 deki %66'lık hasarın

%11,1'e indiği görülmektedir. Sham+EPO grubunda ise Sham grubundan farklı olarak sadece %16,7 oranında Grade 2 hasar saptanmıştır.

|             | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|-------------|---------|---------|---------|---------|
| Sham        | % 50    | % 50    | 0       | 0       |
| şok+İ/R     | 0       | % 22,2  | % 66,7  | % 11,1  |
| Sham +EPO   | 0       | % 50    | % 50    | 0       |
| şok+İ/R+EPO | 0       | % 44,4  | % 55,6  | 0       |

Tablo 11: Chi-Square testine göre böbrek intertübüler hasarının gradelemesi

Yukardaki tabloya göre Sham grubunda yığılım yüzdeleri grade 0 ve grade 1 de yoğunlaşmasına rağmen şok+İ/R grubunda en çok grade 2 hasar (%66,7) görülmüştür. EPO verilen grupta bu oran %55,6'ya düşmüştür. Yine şok+İ/R grubunda % 1,1 oranında Grade 3 hasar görülürken şok+İ/R+EPO grubunda grade 3 hasar hiç görülmemiştir. EPO verilen Sham grubunda ise sham grubundan farklı olarak % 50 oranında grade 2 hasar görülmüştür.



## 5. TARTIŞMA

Rüptüre Abdominal Aort Anevrizması (RAAA); yüksek mortalite ve morbidite oranları ile günümüzde de kalp damar cerrahisinin en önemli acillerinden biridir. İntakt anevrizmalarda elektif cerrahi mortalite ortalama %4 oranında verilirken rüptüre anevrizmalarda %40-75 ortalama %50 olarak bildirilmektedir(141). Cerrahi tedavi yapılmayan olgular 24- 48 saat içinde hemorajik şok nedeniyle kaybedilirler. Gerek cerrahi tekniğin ilerlemesi gerekse perioperatif bakım olanaklarının artmasına rağmen cerrahi mortalite ne yazık ki daha alt seviyelere indirilememiştir.

Rüptüre anevrizmalarda cerrahi tedavi sonrası ölüm sebepleri en sık; miyokard enfarktüsü, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğidir (MOF) (142). Bu problemlerin mekanizması öncelikle batına veya retroperitona olan kanama nedeniyle gelişen hemorajik şok ve bir çeşit total beden iskemisi olarak adlandırılabilir bütün dokularda perfüzyon bozukluğu, ardından cerrahi sırasında uygulanan aort klempine bağlı alt beden iskemisi, son olarak da klemp açıldığında gelişen reperfüzyon hasarıdır. Elektif anevrizma ameliyatlarında da alt bedende iskemi ve reperfüzyon oluşmakta ancak hemorajik şok olmadığı için mortalite düşük kalmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalar hemorajik şokla birlikte alt beden iskemisi ve reperfüzyonunun sinerjistik etki göstererek organizmada sistemik enflamatuvar yanıtı artırdığını göstermektedir(143).

Ayrıca rüptüre anevrizmalarda hastanın hastaneye ulaştığı sıradaki hemodinamik durumu da perioperatif mortalitenin belirleyicilerindedir. Bu belirleyiciler arasında Hardman indeksi öne çıkmaktadır. Hardman indeksi ile, hastanın yaşı, serum kreatinin düzeyi, hastada mevcut kardiyovasküler hastalık derecesi önemli olup, mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. Hasta yaşının 76'dan büyük olması, serum kreatinin 190 mmol/L'den fazla olması, hemoglobin konsantrasyonunu 9 mg/dl' den düşük olması, EKG'de 1 mm'den fazla S-T segment depresyonu olması veya T dalga değişikliklerinin olduğu akut miyokard iskemisinin bulunması anlamlıdır(144). Hardman indeksi

hesaplanırken toplam skor 0 ile 5 arasında bulunmakta 3 ve üzerinde puan alan hastalarda mortalite % 100'e ulaşabilmektedir.(145). Bu nedenle hemorajik şoka bağlı gelişen total beden iskemisi ve sonucunda meydana gelen kötü klinik durum ile mücadele edilmelidir.

Cerrahi tedavinin birinci aşamasında, bir an önce kros klemp koyularak kanamanın durdurulması hedeflenir. İkinci aşamada ise cerrahi düzeltme yapılırken şokla mücadele edilerek hemodinaminin en hızlı şekilde düzeltilmesi gerekmektedir. İkinci aşamanın en önemli kısmı, kan, kolloid ve/veya kristaloidlerle damar yatağının doldurulması, yeterli hemodinamik parametrelerin sağlanması ve böylece şokun oluşturduğu total beden iskemisinin giderilmesidir. Cerrahinin üçüncü aşamasında rekonstrüksiyon bitirilip aortik klempler açılır, alt beden yeniden kanlandırılır. Bu aşamada alt bedenin kanlandırılmasına bağlı olarak deklemp şoku da denilebilen reperfüzyon hasarı yaşanabilmektedir. Oluşan serbest oksijen radikalleri sistemik enflamatuvar yanıtı daha da ağırlaşmaktadır.

Böbrekler, RAAA'nın cerrahi tedavisinde en sık etkilenen ve postoperatif morbiditeyi en çok belirleyen organlardır. Anevrizma rüptürüne sekonder oluşan hemorajik şok şiddetine göre akut tübüler nekroz oluşmaktadır. Ayrıca cerrahi sırasındaki İ/R hasarına bağlı miyelonefropatik sendrom da gelişebilmektedir. Bu iki olay birbirlerinin etkilerini de arttırmaktadır. Elektif yani intakt AAA'nın cerrahi tedavisi sonrasında %5-12 oranında böbrek yetmezliği gelişmekte, %1-6 oranında kalıcı hemodiyaliz gerekmektedir(146). Rüptüre anevrizmada ise böbrek yetmezliği %29 oranında görülür ve genel mortaliteyi %76'ya çıkarır. Şok dönemindeki hipoperfüzyon, iskemi ve sonrasında reperfüzyonun sebep olduğu renal yetmezlikte temel olay pek çok sayıda hücrenin kaybı veya ölümü ile karakterize tübüler fonksiyon kaybıdır.

Renal İ/R hasarı, renal kan akımında azalma, azalmış glomerüler filtrasyon, artmış natriürezis ve bozulmuş konsantrasyon yeteneği ile karakterizedir. Artmış vasküler tonus ile otoregülasyon kapasitesi bozulur ve rekürren iskemilere daha duyarlı hale gelir. İskemiye uğramış böbrekte reperfüzyon sonrası rejenerasyona yönelik olarak epidermal büyüme faktörleri artar, ancak aynı dönemde açığa çıkan radikal artışı daha baskın olduğundan bu rejenerasyon geri planda kalır. İskemik dokuda aktive olan lökositler reperfüzyonla tekrar dolaşıma katılırlar ve bu aktive olmuş nötrofiller İ/R'ye bağımlı uzak organ hasarında etkin rol oynarlar (147). İskemi sonrası dokuda on dakika içinde nötrofil sayısı en yüksek seviyesine çıkmakta ve reperfüzyon sonrası dört dk. da normal düzeyine inmektedir(148). Nötrofillerin, İ/R hasarının fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı

bilinmektedir(149). Adezyon molekülleri olan 'Intercellular adezyon molekülü' (ICAM), 'Vascular cell adezyon molekülü' (VCAM) ve 'Platelet-endothelial cell adhezyon molekülü' (PECAM) salınımı ve bunların integrin adı verilen reseptörler ile birleşmesi trombosit, endotel hücresi ve lökositleri uyardığı bildirilmektedir(150). Lökositlerden lizosomal içeriklerin salınımına neden olarak hücre disfonksiyonu, ödem ve hücre ölümüne kadar giden olayları başlatır. Nötrofiller süperoksit ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hipoklorik asit (HOCl) oluşumunu katalizleyen myeloperoksidaz enzimini salgılar(151). Çalışmalarda İ/R sonrası ICAM-1 aracılığı ile migrasyona uğrayan nötrofillerin dokuda serbest oksijen radikali salınımı ile hasar oluşturdukları gösterilmiştir. Fizyolojik olarak böbrekte glomerül endoteli ve peritübüler kapillerde ICAM-1 gösterilebilmektedir(152). Hücre hasarı sırasında renal tübüllerde inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan ICAM-1 yükselmesi tespit edilmiştir(153). TNF- $\alpha$ , interlökin 1, interlökin 8 ve interferon-gama gibi pro-inflamatuvar sitokinler insan böbreği mezenseşimal hücrelerinde nötrofil adezyonunu tetiklemektedirler(171). Bu nötrofil aracılı mekanizma iskemi ve renal reperfüzyonda uzak organ hasarının oluşmasında en önemli yol olarak karşımıza çıkmaktadır(154).

Gerek hemorajik şokun gerekse İ/R hasarının etkilerini minimize etmek için birçok araştırma da birçok ajan kullanılmıştır. Son yıllarda bu konuda EPO kullanımı ile ilgili literatürde yayımlanmış değişik makaleler bulunmaktadır. Özellikle bu makaleler böbrek ve miyokard korunması üzerine yoğunlaşmaktadır. Calvillo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, miyokard da İ/R oluşturulmuş hayvan modelinde EPO'nun tedavi sürecindeki etkisini araştırmışlardır. Sonuçta, EPO'nun kardiomyosit kaybını %50 oranında azalttığını ve miyokardın bir hafta içerisinde normal hemodinamik fonksiyonuna döndüğünü belirtmişlerdir(155). Tedavide uygulanan EPO'nun sadece apoptozisi önleyerek miyokardiyal iskemiye önleme, enfarkt sonrası normal hemodinamiye dönüşü hızlandırma gibi etkilerinin yanı sıra, diğer organlarda da bir doku koruyucu sitokin olarak davrandığını rapor etmişlerdir. Yang ve arkadaşları, böbrekte oluşturulan geçici İ/R hayvan modelinde EPO'nun, oldukça güçlü bir şekilde İ/R uğramış rat böbreğini koruduğunu ve EPO'nun böbreğin iskemiye karşı olan toleransının artmasında önemli bir rolü olduğunu rapor etmişlerdir(156).

EPO'nun üretim ve salınımindaki primer organlar böbrekler, karaciğer, beyin ve uterusur. Ancak ana üretim ve salınım yeri böbreklerdir(174). EPO ve reseptörlerinin sinir ve vasküler sistemlerde bulunması Alzheimer hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyak transplantasyon gibi EPO'nun potansiyel klinik uygulamaları için ilgi ve heyecan uyandırmıştır(158,159,160). EPO ile ilgili nontümöral dokularda yapılan çalışmalarda, non eritropoietik birçok etkileri gözlemlenmiştir. Bu etkileri İ/R hasarına karşı dokuların korunması, immunité yanıtının güçlendirilmesi, angiogenesis indüksiyonu ve anti-inflamatuar etkinlik başlıkları altında toplayabiliriz(161).

EPO iskemiye karşı dokuların korunmasını apoptosisi azaltarak sağlar. Apoptosisi azaltarak eksitotoksiteyi engeller ve serbest oksijen radikal salınımını önler. Buna göre iskemiye maruz bir kalpte infarkt alanını ve İ/R hasarını azaltır ve ventrikül remodelingini destekler. Böbreklerde ise İ/R hasarını azaltarak renal tubuler regenerasyonunu ve podosit bütünlüğünü artırır. Gastrointestinal sistemde ise oksidative stresi ve lökosit infiltrasyonunu azaltır. Nöroprotektif etki olarak hücre kaybını önleyerek nörogenesisini artırır. Ayrıca EPO, B-lenfosit cevabını, dentritik hücre ve makrofaj fonksiyonlarını destekleyerek immun yanıtı yardımcı olur. Yara iyileşmesi basamaklarında yer alan EPO, doku formasyonunda granülasyonu ve endotelial progenitör hücre proliferasyonunu potansiyalize ederek angiogenesisi indükler. EPO'nun anti-inflamatuar etkisi apoptosisi, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu ve pro-inflamatuar sitokinleri azaltması sayesinde gerçekleşir(161).

Ateş E. ve ark. böbrek İ/R hasarına karşı EPO'nun koruyucu etkisini, tirozin kinaz aktivasyonu yoluyla, başardığını göstermişlerdir(134). Yine akut renal yetmezlik anında, peritubuler intertisyel hücrelerden salınan EPO'nun nefronların korunmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir(162,163). Joyeux-Faure M ve ark. eksojen olarak verilen EPO'nun miyokardı İ/R hasarına karşı koruduğunu ve bu etkiyi sellüler apoptozu ve nekrozu azaltarak yaptığını göstermişlerdir(164). Calapai G. ve ark. yaptıkları çalışmada EPO'nun beyin iskemik hasarına karşı nitrik oksit oluşumunun inhibisyonu yoluyla koruyucu olduğunu göstermişlerdir(165). Sepodes ve ark. ratlarda EPO' nun karaciğeri İ/R hasarından koruduğunu ve bu etkiyi oksidatif stres ve caspase-3 aktivasyonunu azaltarak oluşturduğunu göstermişlerdir(166).

Sağlıklı bireylerde akut kan kaybıyla birlikte dakikalar içinde serum EPO düzeyleri artmaya başlar; olaydan 33 saat sonra da pik seviyeye ulaşır. Bununla birlikte EPO mRNA'da 4- 8 saat içinde pik seviyeye ulaşır. Hemorajik travmaya uğramış bir kişide erken doku hipoperfüzyonu sonucunda Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) gelişebilir. Bu aslında normalde olması gereken fizyolojik inflamatuvar aktivasyondur. Eğer bu fizyolojik yanıt normal sınırların üstünde artan şekilde oluşursa hasta SIRS'ın neden olabileceği çoklu organ disfonksiyonu ve yetmezliğine girebilir. Oluşan bu hiper inflamasyon sonucu ortamda nitrik oksit (NO), okside reaktifler ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri belirgin şekilde artarlar. Bunlar da EPO üretiminde azalmaya yol açarlar. Ayrıca katekolamin deşarjıyla birlikte de eritroid progenitör apoptosiste de artma olur(167). Bu bilgilerin ışığında EPO ve hemorajik şok ile ilgili literatürde bir takım çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda EPO'nun hemorajik şokun organ disfonksiyonlarını azaltıcı özellikleri vurgulanmıştır (168,169,170).

Klinik ve cerrahi uygulamada infrarenal AAA, Leriche Sendromu ve Aortailiak Hastalıklarda infrarenal aortaya klemp konulmakta ve anastomozlar tamamlanana kadar alt ekstremitelerde iskemik kalmakta, anastomozun tamamlanması ile aortik klempin kaldırılması ile iskemik dokuların reperfüzyonu gerçekleşmektedir. Deneysel araştırmalar için ekstremitelerde iskemisinin oluşturulmasında çok sayıda model geliştirilmiştir. Kiriş ve ark. infrarenal aortik iskemi reperfüzyon modelinde renal hasarı araştırmışlar. 30 dk. iskemi ve 60 dk. reperfüzyon ile oklüzyonun proksimalindeki uzak organda (böbrek) İ/R hasarının oluştuğunu, MDA düzeyi ve antioksidan enzim aktivitelerinin artışının tespiti ile göstermişlerdir(171). Biz bu çalışmada Thomas F.Lindsay tarafından ilk kez 1995 yılında geliştirilen ratlarda RAAA modelini kullanacağız (172). Bu modelde RAAA'nın bütün aşamaları gerçekleştirilmektedir. Bu model kullanılarak çeşitli ilaçların ve kimyasal moleküllerin RAAA cerrahi tedavisi sonrasında ortaya çıkan çoklu organ hasarı üzerine olan etkileri incelenmiştir (173,174,175). Bizim çalışmamızda hipovolemik şok aşaması (60 dk.), infrarenal aortik iskemi (60 dk.) ve reperfüzyon (120 dk.) uyguladık ve böbrek hasarını araştırdık.

Patel N.S. ve ark. rat bilateral renal arterlerine 30 dk. iskemi ve 24 saat reperfüzyon uygulamışlar. EPO'yu bir gruba subkutan yolla deney öncesi 3 gün boyunca 1000 Ü/kg dan ve diğer bir gruba reperfüzyondan 5 dakika önce 1000 Ü/ kg dan tek doz yine subkutan yolla uygulamışlar. Sonuç olarak 3 gün tedavi uygulanan grupta daha fazla olmak üzere

her iki grupta böbrek hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermişler(176). Biz çalışmamızda 60 dakikalık iskemi süresinin 55. dakikasında, reperfüzyondan 5 dk. önce, intraperitoneal yolla 2000 Ü/kg dozdan EPO uyguladık. Literatüre bakıldığında İ/R hasarıyla ilgili EPO ile yapılan çalışmalarda, EPO 100 U/kg ile 5000 U/kg dozları arasında kullanmışlar. Bizler bu çalışmaların ışığı altında EPO'yu, orta bir doz olan 2000 U/kg dozunda ve tek seferde intraperitoneal olarak uygulamayı uygun bulduk.

Yapmış olduğumuz deneysel RAAA modelinde, EPO'nun hem şok hem de İ/R hasarının yan etkilerine karşı böbreklerde koruyucu etkisini araştırırken, serumda MDA, MPO, TNF- $\alpha$ , üre ve kreatinin; dokuda ise MDA, MPO düzeylerine baktık. Deneyimizin Grup 2 sonuçlarına bakarak Grup 1'deki değerlere göre anlamlı yükseklik bulduk. Ayrıca histopatolojik incelemelerdeki böbrek dokularının incelenmesinde; Şok+İ/R hasarına uğramış örneklerde hücre yıkımı ve nötrofil infiltrasyonu gözlemlenmiştir. Bunlar deneyimizde İ/R hasarının oluşturulduğunun kanıtıdır.

İskemi reperfüzyonda oluşan serbest radikaller yüksek reaktiviteleri nedeniyle membranlardaki lipidlere saldırarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Uzak organ İ/R hasarı sırasında akümüle olan lipid peroksidasyon ürünü MDA'nın, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri ile verdiği reaksiyon spektrofotometrik olarak ölçülerek hasarının derecesi hakkında fikir edinilebilir (177). MDA, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyon ve araşidonik asit metabolizma ürünüdür (140). Serbest oksijen radikallerinden hidroksil radikali ( $\text{OH}\cdot$ ) iskemik dokuda oluşur ve reperfüzyon aşamasında sistemik dolaşıma geçer. Yine nötrofillerin kemotaksisi ve adhezyonu sonrası NADPH aracılı bakteri fagositozunda ( $\text{OH}\cdot$ ) üretilir. Meydana gelen bu ( $\text{OH}\cdot$ ), hücre lipid membranından bir elektron çalarak hidrojeni ayırır ve  $\text{H}_2\text{O}$  molekülü ile yağ asidi radikali oluşturarak zincirleme reaksiyon başlatır ve hücre hasarı yapar. Bu zincirleme reaksiyonların sonunda da MDA oluşur. Plazma ve doku MDA düzeyleri hücre membranı hasarının bir göstergesidir.

İ/R hasarında hücre sel zedelenmede baş rol oynayan hücreler, PMNL'lerdir. En çok nötrofillerde bulunan ve peroksidaz enzimi olan Miyeloperoksidaz, nötrofillerin azurofik granüllerinde depo edilen lizozomal bir proteindir. Heme pigmentine sahip olduğu için pü ve bazı mukus örnekleri gibi nötrofilden zengin sekresyonların yeşil rengini verir. MPO'nun fonksiyonu; Nötrofillerde hücre solunumu sırasında hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve klorid ( $\text{Cl}^-$ ) anyonundan hipokloroz asit ( $\text{HOCl}$ ) oluşturur, bu işlem sırasında heme kofaktör olarak kullanılır. Ayrıca hidrojen peroksidi bir oksitleyici ajan olarak kullanarak

tirozini oksitleyerek tirozil radikaline çevirir. Serum ve doku MPO değerlerinin ölçülmesi nötrofil aktivasyonu hakkında bilgi verir.

Çalışmamızda serum MDA, serum MPO, doku MDA, doku MPO, TNF- $\alpha$ , BUN ve kreatinin markerlarının hepsi Şok+İ/R grubunda (Grup 2) sham grubuna göre anlamlı derecede artış göstermiştir. Şok+İ/R+EPO grubu (Grup 4) ile Grup 2 arasındaki serum MPO, doku MDA, doku MPO ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler gözlemlenmiştir. BUN ve kreatinin düzeylerinde ise kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu bulgular sonucunda EPO'nun özellikle şok ile beraber oluşan İ/R hasarının azaltılmasında belirgin şekilde etkili olduğu bulunmuştur. İntraperitoneal verdiğimiz EPO'nun, özellikle dokuda oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu iskemi hasarını azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Yine aynı şekilde EPO'nun reperfüzyon aşamasında nötrofil aktivasyonunu baskılayarak oluşan hücre hasarını azalttığı görülmüştür.

Histopatolojik incelemede tübüler ve intertübüler hasarın skorlanarak gradelendi. Buna göre sham grubunda daha çok grade 0 ve 1 hasar görülürken, Şok+İ/R grubunda grade 2 ve en çok grade 3 hasarlar görüldü. EPO verilen grupta %66'lık grade 3 hasarın %11'e indiği görülmüştür. Burada EPO'nun tübüler hasar üzerinde önleyici etki gösterdiğini söyleyebiliriz(178). Sham ve Sham+ EPO grupları karşılaştırıldığında EPO verilen grupta da bir miktar grade artışı görülmüştür (Sham grubundaki grade 1 hasar %33'ten %83'e çıkmıştır). Bu durum EPO'nun kendisinin de bir miktar hasar yaptığını göstermektedir. Bu durum doz le ilişkili olabilir.

İntertübüler hasara baktığımızda ise EPO'nun Şok+İ/R grubundaki %11'lik grade 3 hasarı Şok+İ/R+EPO da %0'a, %66'lık grade 2 hasarı %55'e indirdiği görülmektedir. Yine Sham grubunda %0 olan grade 2 hasar, Sham+EPO grubunda %50'ye yükselmiştir. EPO yüksek grade derecedeki hasarı önlerken özellikle grade 1 düzeyindeki hasar yüzdesini arttırmıştır.

Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan RAAA modelinde oluşan hipovolemik şok ve İ/R hasarının bir uzak organ olan böbrekler üzerine EPO'nun koruyucu etkisi araştırıldı. İ/R grubundaki böbrek doku MDA değerlerindeki anlamlı artış böbrek dokusundaki oksidatif stresin bir göstergesi olabilir. İ/R grubundaki böbrek dokularındaki histopatolojik değişiklikler ise iskeminin gerçekleştiği organ dışında da nötrofil kemotaksisi ve adhezyonunun aktive edildiğinin bir bulgusu olabilir. Çalışmamız sırasında elde edilen

sonuçlarda Şokun ve alt ekstremitte İ/R hasarının böbrek uzak organ hasarına yol açtığı bulunmuştur. Yine alıŐmamızda Şok+İ/R+EPO grubunda MDA ve MPO değerlerinde anlamlı azalma saptanması oksidatif stresin azaldığına ve nötrofil aracılı sistemik inflamatuvar yanıtın inhibe edildiğine iŐaret etmektedir. Ayrıca EPO uygulanan grupta histopatolojik deđiŐimlerin İ/R grubuna göre daha hafif olması nötrofil kemotaksisinin ve adhezyonunun EPO tarafından inhibe edilmesine bağlı olabilir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada deneysel RAAA modeli oluşturarak EPO'nun şok ve İ/R hasarı durumlarının etkileyebileceği böbrek hasarını azaltmadaki rolü, bazı biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerle araştırılmıştır ve aşağıdaki sonuçlar elde edilip birtakım önerilerde bulunulmuştur.

1. Sham grubundaki değerler ile Şok+İ/R grubundaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edilmesi, oluşturulan deneysel modelin istenilen amacı sağlandığını gösterir.
2. Serumda MDA değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; Şok+İ/R grubunda Sham grubuna göre anlamlı olarak yükselmiş olup ( $p=0,002$ ) istatistiksel olarak anlamlıdır, EPO verilen grupta bir miktar düşmekle birlikte ( $P=0,019$ ) istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p<0,016$ ). Sham ve Sham+EPO grupları arasında MDA değeri bakımından farklılık yoktur ( $p=1,0$ ).
3. Serumda MPO değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; Şok+İ/R grubunda Sham grubuna göre yükselmiş olup ( $p=0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlıdır, Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakta ( $p=0,001$ ) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0,016$ ).
4. TNF- $\alpha$  değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; Şok+İ/R grubunda Serum TNF- $\alpha$  değeri Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,001$ ) ve istatistiksel açıdan önemlidir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde azalma meydana gelmekte ancak Sham grubu değerleri seviyesinde kalmakta ( $p=0,699$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır. Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakta ( $p=0,001$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0,016$ ).
5. Doku MDA değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; Şok+İ/R grubunda Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,001$ ) ve istatistiksel açıdan

önemlidir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde azalma meydana gelmekte ve Sham grubu değerlerine gerilemekte olup ( $p=0,937$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakta ( $p=0,003$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır ( $P<0,016$ ).

6. Doku MPO değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; Şok+İ/R grubunda Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,001$ ) ve istatistiksel açıdan önemlidir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde azalma meydana gelmekte ve Sham grubu değerlerine gerilemekte olup ( $p=1,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şok+İ/R+EPO grubunda Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok+İ/R grubuna göre azalmakla birlikte ( $p=0,019$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ( $P<0,016$ ).
7. BUN değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; Şok+İ/R grubunda Sham grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P=0,222$ ) ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Sham+EPO verilen grupta ise belirgin bir azalma meydana gelmekte ( $p=0,180$ ) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şok+İ/R+EPO grubunda, Sham grubu ve Şok+İ/R grubuna göre azalmakla birlikte ( $p=0,222$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ( $P<0,016$ ).
8. Serum Kreatinin değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; Şok+İ/R grubunda Sham grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P=0,094$ ) ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Sham+EPO verilen grupta ise değerlerde belirgin bir azalma meydana gelmekte ( $p=0,818$ ) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Şok+İ/R+EPO grubunda, Sham grubuna göre artış olmakla birlikte Şok İ/R grubuna göre azalmakla birlikte ( $p=0,094$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ( $P<0,016$ ).
9. Böbrek dokusundaki tübüler hasarın histopatolojik değerlendirilmesinde; sham grubunda tübüler hasar çoğunlukla grade 0 (%66,7) ve az bir yüzdeyle grade 1 olarak izlenmiş, Şok+İ/R grubunda ise en fazla (%66) Grade 3 hasar görülmüştür. EPO verilen Şok+İ/R+EPO grubunda grade 3 deki %66'lık hasarın %11,1'e indiği bulunmuştur. Sham+EPO grubunda ise Sham grubundan farklı olarak sadece %16,7 oranında Grade 2 hasar saptanmıştır.

10. Böbrek dokusundaki intertübüler hasarın histopatolojik değerlendirilmesinde; Sham grubunda yığılım yüzdeleri grade 0 ve grade 1 de yoğunlaşmasına rağmen Şok+İ/R grubunda en çok grade 2 hasar (%66,7) görülmüştür. EPO verilen grupta bu oran %55,6'ya düşmüştür. Yine Şok+İ/R grubunda %11, 1 oranında Grade 3 hasar görülürken Şok+İ/R+EPO grubunda grade 3 hasar hiç görülmemiştir. EPO verilen Sham grubunda ise sham grubundan farklı olarak %50 oranında grade 2 hasar görülmüştür.
11. Bu çalışma farklı iskemi ve reperfüzyon süreleri ile tekrarlanabilir.
12. Çalışmaya Şok+EPO ve İ/R+EPO grupları da eklenerek EPO'nun hangi klinik antitede daha etkin olduğu gözlemlenebilir.
13. EPO'nun değişik dozlarda verilerek yapılacak çalışmalar ışığında, bu amaç için en etkin terapötik doz elde edilebilir.
14. Yeni çalışmalarla desteklendiği takdirde EPO'nun farklı klinik kullanımlarının daha da genişleyeceği kanaatindeyiz.

## 7. ÖZET

### 7.1. DENEYSEL RÜPTÜRE ABDOMİNAL AORT ANEVİRİZMA MODELİNDE ERİTROPOİETİNİN BÖBREK HASARINA ETKİSİ.

Eritropoeitin(EPO), şok ve İskemi ve Reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, deneysel olarak Rüptüre Abdominal Aort Anevrizması (RAAA) modelinde hem şok hem de İ/R hasarı oluşturarak EPO'nun böbrek hasarına karşı koruyucu etkisini araştırdık.

Sprague-Dawley türü 30 erkek rat, 4 gruba ayrıldı. Grup 1 de (n: 6) sadece aort eksplorasyonu yapıldı ve 4 saat anestezi altında tutuldu. Grup 2 de (n: 9) içinde 500 IU Heparin olan enjektöre MAP $\leq$ 50 mmHg oluncaya kadar kontrollü bir şekilde karotis arterden kan alınarak 1 saatlik şok oluşturulduktan sonra abdominal aort renal arterlerin altından 1 saat süreyle kleplendi. Ardından klemp alınarak 2 saat reperfüzyona bırakıldı. Grup 3 (n: 6) Grup 1'deki işlemlerin aynısı yapılarak intraperitoneal olarak 2000 IU EPO verildi. Grup 4 (n: 9) ise Grup 2'deki işlemlerin aynısı yapılarak ilaç olarak 2000 IU EPO intraperitoneal yoldan reperfüzyondan hemen önce verildi. İşlem sonunda bütün ratlar sakrifiye edilerek böbrek ve kan örnekleri alındı. Böbreklerde ve serumda İ/R hasarının göstergesi olan MDA, MPO, TNF- $\alpha$ , BUN ve CRE seviyelerine bakıldı. Ayrıca böbrek dokusunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

Dokulardaki ve serumdaki MDA, MPO ve TNF- $\alpha$  değerlerine bakıldığında, EPO'nun İ/R hasarını azaltıcı etki göstermiş olduğu tespit edildi. Böbrek dokusunda yapılan histopatolojik çalışmada EPO'nun Şok+İ/R grubuna ait preparatlarda proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde yaygın vakuolizasyon, epitel hücrelerinde tübül lümenine dökülme ve intertübüler alanda yaygın vasküler konjesyon izlendi. Şok+İ/R+EPO grubunda hafif derecede tübüler hücrelerde dejenerasyon ve hafif intertübüler konjesyon izlendi

Sonuç olarak hem şok hem de İ/R hasarı gibi iki klinik ayrı antitenin birlikte olduğu bu çalışmada EPO, oluşan böbrek hasarını azaltmaktadır. Klinik uygulama öncesinde farklı

şok süreleri, farklı İ/R süreleri ve değişen EPO dozları ile birlikte yapılacak yeni çalışmalardan sonra RAAA'da meydana gelen böbrek hasarına karşı EPO'nun terapötik kullanımını önerilebilir.

## 8. SUMMARY

### 8.1. EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON KIDNEY DAMAGE IN THE MODEL OF EXPERIMENTAL RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Previous studies have revealed that erythropoietin (EPO) had protective effect against shock, ischemia and reperfusion (I/R) damages. In our study, we investigated protective effect of EPO against kidney damage by producing both shock and I/R damage in experimental Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm (RAAA).

30 male rats of Sprague-Dawley type were divided into 4 groups: Group 1 (n:6) was applied aortic exploration and kept under anesthesia for 4 hours. Regarding the Group 2 (n:9), injector filled with 500 IU Heparin was used to take blood from the carotid artery on controlled basis until  $MAP \leq 50$  mmHg, then 1-hour shock was produced and abdominal aorta was clamped under the renal arteries for 1 hour. After the clamp is removed, the group was left to reperfusion for 2 hours. Group 3 (n:6) was applied the same procedure as in Group 1 and given 2000 IU EPO intraperitoneally. Group 4 (n:9) was applied the same procedures as in Group 2 and given 2000 IU EPO intraperitoneally before reperfusion. Then all of the rats were sacrificed and their kidney and blood samples were taken. MDA, MPO, TNF-a, BUN and CRE levels, which are indicators of I/R damage were analyzed in kidneys and serum. In addition, histopathologic analysis of kidney tissue was performed. When MDA, MPO and TNF-a values in tissues and serum were analyzed, it was identified that EPO could reduce I/R damage. Following the histopathologic study on kidney tissues, widespread vacuolization in proximal and distal tubule epithel cells of preparations of Shock+I/R group of EPO was observed, while affusion into tubule lumen was observed in epithel cells, and widespread vascular congestion was identified on intertubular area. In Shock+I/R+EPO group, slight degeneration and intertubular congestion was identified in tubular cells.

Consequently, it is revealed that EPO reduces the damage on kidneys according to this study, where two different clinical entities such as shock and I/R damage were included. It is recommended to use therapeutic utilization of EPO against kidney damage occur on

RAAA after new applications with different shock periods, different I/R periods and varying EPO dosages prior to clinical practice.

## 9. KAYNAKLAR

1. Parks DA, Granner DN: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250:G749-53.
2. Awad RW, Barham WJ, Taylor DN, Woodward DA, Bullen BR. The effect of infrarenal aortic reconstruction on glomerular filtration rate and effective renal plasma flow. *Eur J VascSurg.* 1992;6(4):362-7.
3. Crawford ES, Swensson LG, coselli JS, Surgical treatment of aneurysm and /or dissection of the accending aorta, tranvers aortic arc, and accending aorta and tranvers aortic arc. Factors inclucing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98: 659-74.
4. Groeneveld AB, Raijmakers PG, Rauwerda JA, Hack CE: The İnflammatory Response to Vascular Surgery Associated İschemia and Reperfusion in Man: Effect of Postoperative Pulmonary Function. *Eur J Endovasc Surg*,1997; 14: 351-359.
5. Gaines GC, Welborn MB, Moldawer LL, Huber TS, et al: Attenuation of skeletal muscle ischemia-reperfusion by tumor necrosis factor. *J Vasc Surg*,1999; 29:370-376.
6. Bengisun U, K ksoy C, Bengisun JS, Bayraktaroglu G, et al: Ischemia and Reperfusion of Pulmonary Hypertension and Leukosequestration Following Lower Limb İschemia. *Prost Leuko Essen Fatty Acids*,1997; 56:117-20.
7. İsbir CS, Akgün S, Ak K, Zeybek  : Akut alt ekstremitte İskemi/Reperfüzyon Hasarının Akciğer Serbest Oksijen Radikalleri  zerine olan Etkisi. *Türk G ğ s Kalp Damar Cer Derg*, 2000; 8:629-31.
8. Ricker MG: Ischemia/Reperfusion, İnflammatory Responses and Acute Lung İnjury. *Thorax*, 1997;52:841-842.
9. Fisher JW, Erythropoietin; in Massry SG, Glassock RJ, *Textbook of nephrology*, Williams and Wilkins Baltimore, Maryland USA, 1995; 3: 191-197.



10. Silverberg E, Lubera J: Cancer statistics, 1983. New York, American Cancer Society, 1983; 10.
11. Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 1993; 328:1167-1172.
12. Bengtsson J, Bergqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aorticaneurysm: a necropsy study. *Eur J Surg*1992; 58: 11-23.
13. Castleden W, Mercer J: Abdominal aortic aneurysms in VWestern Australia: Descriptive epidemiology and patterns of rupture. *Br J Surg* 1985;72:109-112.
14. Ouriel K, Green RM, Donayre C, et al. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm: relationship to rupture. *J Vasc Surg* 1992; 15:12-20.
15. Johanansson G, Nyaahl S, Oloffson P, et al. Survival of patients with abdominal aorticaneurysms: comparison between operative and non-operative management. *Eur J VascSurg* 1990; 4:497-502.
16. Reigel MM, Hollier LH, Kazmier FJ, et al. Late survival in abdominal aortic aneurysm patients: the role of selective myocardial revascularization on the basis of clinical symptoms. *J Vasc Surg* 1987; 5:222-228.
17. Cambria RP, Brewster DC, Abbott WM, et al. The impact of selective use of dipyridamole– thallium scans and surgical factors on the current morbidity of aortic surgery. *J Vasc Surg* 1992; 15:43-50.
18. Johnston KW. Multicenter prospective study of non-ruptured abdominal aortic aneurysm Part 2. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989; 9:437-447.
19. Hammond E, Garfinkel L: Coronary heart disease, stroke and aortic aneurysm. *Arch Environ Health* 1969; 19:167- 182.
20. Türk K: Post-mortem incidence of abdominal aortic aneurysms. *Proc R Soc Med* 1965;58:869-870.
21. Cronenvvett J, Murphy T, Zelnock G, et al: Acturial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1985;98:472-483.
22. Tilson M: Decreased hepatic copper levels: A possible chemical marker for the pathogenesis of aortic aneurysms in man. *Arch Surg* 1982; 1212-1213.

23. Tilson M, Dang C: Generalized arteriomegaly: A possible predisposition to the formation of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1981 ;116:1030-1032.
24. Norrsgård O, Rais O, Anguist K: Familial occurrence of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1984;95:650-656.
25. Sumner D, Hokanson D, Strandness D: Stress-strain characteristics and collagen-elastin content of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1970;130:459-466.
26. Rutherford RB. Abdominal Aortic and Iliac Aneurysm. *Vasc Surg* 2000;89:1246-80.
27. Collin J, Araujo L, Walton J, Lindsell D, Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65 to 74 years. *Lancet* 1998;2:613-5.
28. Halloran BG, Davis BA, Mc Manus BM, et al Localization of aortic dissection is associated with intrinsic differences in aortic structure.
29. Robert WC: Aortic dissection, anatomy, consequences and causes. *Am Heart J* 1981; 101:195.
30. Harris M: Dissecting aneurysm of the aorta due to giant cell arthritis. *Br Heart J* 1968; 30:840.
31. Baer S, Goldburgh HL: The varied clinical syndromes produced by dissecting aneurysm. *Am Heart J* 35: 198, 1948.
32. Robbins RC, McManus RP, Mitchell R et al: Management of patients with intramural hematoma of the Thoracic aorta. *Circulation*, suppl. II, 1993; 88:1.
33. Crawford ES, DeNatale RW, Thoraco abdominal aneurysm observations regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg* 1986;3:578-82.
34. Galla JD, Ergin MA, Lansman SL, DeAsla RA, Nguyen KH, McCullough JN, Griep RB: Identification of the risk factors in patients undergoing thoracoabdominal aneurysm repair. *J Card Surg* 1997;12:292-299.
35. Svenson LG, Hess KR, Coselli JS et al. A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg* 1991;14:271-82.
36. Hollier LH, Marino RJ, Kazmier FJ. Thoraco abdominal aneurysm in, Moore MS, ed. *vascular surgery, a comprehensive review*. Philadelphia: WB Saunders, 1993:391-400.

37. Dillon ML, Young WG, Sealy WC. Aneurysm of the descending thoracic aorta. *Ann thorac surg.* 1967;3:430-438.
38. Crawford ES, Hess KR, Cohen ES, et al. Ruptured aneurysm of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Analysis according to size and treatment. *Ann surg* 1991;213:417-426.
39. Hollier LH, Symmonds JB, et al. Thoraco abdominal aneurysm repair. Analysis of the postoperative morbidity. *Arch Surg* 1988;123:871.
40. Bickerstaff LK, Hollier LH, Van Peenan HJ, et al: Abdominal aortic aneurysms: The changing natural history. *J Vasc Surg* 1984;1:6-12.
41. Bernstein EF, Dilley RB, Randolph HE III: The improving long-term outlook for patients over 70 years of age with abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg* 1988;297:318-322.
42. Crawford JL, Stovve CL, Safi HJ, et al: Inflammatory aneurysms of the aorta. *J Vasc Surg* 1985;2:113.
43. Baker WH, Munns JR: Aneurysmectomy in the aged. *Arch Surg* 1975;110:513-517.
44. Jones CS, Reilly MK, Dalsing MC, et al: Chronic contained rupture of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1986;121:542.
45. Walker DI, Bloor K, Williams G, et al: Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg* 1972;59:609.
46. Pennell RC, Hollier LH, Lie JT, et al: Inflammatory abdominal aortic aneurysms: A thirty-year review. *J Vasc Surg* 1985;2:859.
47. Baker WH, Sharzer LA, Ehrenhaft JL: Aorticaval fistula as a complication of abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1972;72:933.
48. Kazmier FJ, Harrison CE Jr: Acquired aorticaval fistulas. *Am J Med* 1973;55:175.
49. Bitseff EL, Edwards WH, Mulherin JL Jr, et al: Infected abdominal aortic aneurysms. *South Med J* 1987;80:309.
50. Steffes BC, O'leary JP: Primary aortoduodenal fistulae: A case report and review of the literature. *Am Surg* 1980; 46:121.
51. Lord JW Jr, Rossi G, Daliana M, et al: Unsuspected abdominal aortic aneurysms as the cause of peripheral arterial occlusive disease. *Ann Surg* 1973; 177:767.

52. London MJ, Hollenberg M, Wong ME, et al: Intraoperative myocardial ischemia. Localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988;69:232-241.
53. Hollier LH, Spittell JA Jr, Puga FJ: Intra-aortic balloon counter pulsation as adjunct to aneurysmectomy in high risk patients. *Mayo Clin Proc* 1981;56:565-567.
54. Hudson JC, Wurn WH, O'Donnell TF, et al: Hemodynamics and prostacyclin release in the early phases of aortic surgery: Comparison of transabdominal and retroperitoneal approaches. *J Vasc Surg* 1988;7:190-198.
55. Harris KA, Ameli FM, Laky M, et al: Abdominal aortic aneurysm resection in patients more than 80 years old. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:536-538.
56. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, et al: Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984;95:707-711.
57. Terazi RY, Hertzner NR, Beven EG, et al: Simultaneous aortic reconstruction and renal revascularization: Risk factors and late results in eighty-nine patients. *J Vasc Surg* 1987;5:707-714.
58. Johnston KW, Scobie TK: Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysms I: Population and operative management. *J Vasc Surg* 1988;7:69-81.
59. Bush HL Jr: Renal failure following abdominal aortic reconstruction. *Surgery* 1983;93:107-109.
60. Hanley MJ, Davidson K: Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1981 ;241:556-564.
61. Digiovanni R, Nicholas G, Volpetti G, et al: Twenty-one years experience with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:859-862.
62. Hildebrand HD, Fry PD: Ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery* 1975;77:540-544.
63. Hoffman M, Avellone JC, Plecha FR, et al: Operation for ruptured abdominal aortic aneurysms: A community-wide experience. *Surgery* 1982;91:597-602.

64. Darke SG, Eadie DDG: Abdominal aortic aneurysmectomy: A review of 60 consecutive cases contrasting elective and emergency surgery. *J Cardiovasc Surg* 1973;14:484-491.
65. Kwaan JHM, Connolly JE: Renal failure complicating aortoiliofemoral reconstructive procedure. *Am Surg* 1980;14: 295-297.
66. Snooks SJ, Croft RJ, VVagner C: How should we preclot knitted Dacron grafts. *J Vasc Surg*, 1988;7:538-542.
67. Barnhard VM, Tovvne JB: Complications in vascular surgery. In Moore WS (ed): *Vasc. Surg: A Comprehensive Review*. New York, Grune & Stratton, 1983, pp 737-776
68. Kaufman JL, Stark K, Brolin RE: Disseminated atheroembolism from extensive degenerative atherosclerosis of the aorta. *Surgery* 1987;102:63-70.
69. Abbott WM, Abel RM, Beck CH: Renal failure after ruptured aneurysm. *Arch Surg* 1975; 110:1110-1112.
70. Miller DC, Myers BD: Pathophysiology and prevention of acute renal failure associated with thoracoabdominal or abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1987;5:518-523.
71. Hermreck AS, McCoy MT, Shuss JL, et al: The study of oliguric and polyuric acute renal failure. *J Surg Res* 1975;18:285-291.
72. Schubart P, Fortner G, Cummings D, et al: The significance of hydronephrosis after aortofemoral reconstruction. *Arch Surg* 1985;120:377-381.
73. Kleinhans G, Leusmann D, Ruhland D: Urologic complications after vascular graft surgery within the pelvic area. *Chirurg* 1985;56:95-99.
74. Queral LA, VWhitehouse WM Jr, Flinn WR, et al: Pelvic hemodynamics after aortoiliac reconstruction. *Surgery* 1979;86: 799-809.
75. Flanigan DP, Sobinsky KR, Schuier JJ, et al: Internal iliac artery revascularization in treatment of vasculogenic impotence. *Ann Surg* 1985;120:271-274.
76. Szilagyi DE, Hageman JH, Smith RF, et al: Spinal cord damage in surgery of the abdominal aorta. *Surgery* 1978;8:38- 56.
77. Welling RE, Roedersheimer LR,Arbaugh JJ,et al: Ischemic colitis following repair of ruptured abdominal aortic aneurysm.*Arch Surg* 1985;120:1368-1370.

78. Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, et al: Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg* 1972; 176: 321-333.
79. Thomas WEG, Baird RN: Secondary aorto-enteric fistulae: Towards a more conservative approach. *Br J Surg* 1986;73: 875-878.
80. Bernard C. *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*. Green HC (trans). New York: Macmillan, 1927; 226.
81. Cannon WB. *The Wisdom of the Body*. New York: WW Norton, 1939;333.
82. Mc Carthy M. The resuscitation game. In: CernaianuAC (ed). *Critical Issues in Surgery*. New York:1995:89-94.
83. Shires GT III, Shires GT, Carrico CJ. Shock, in *Principles of Surgery*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1989.
84. Bull MB, Hillman RS, Cannon PJ, et al. Renin and aldosterone secretion in man as influenced by changes in electrolyte balance and blood volume. *Circ Res* 1970;27:953-60.
85. Shires GT, Cunningham JN, Baker CRF Jr, et al. Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 1972; 176:288-95.
86. Trunkey DD, Illner H, Wagner IY, et al. The effect of hemorrhagic shock on intracellular muscle action potentials in the primate. *Surgery* 1973;74:241-50.
87. Shires GT, Barber AE, Illner HP. Current status of resuscitation: Solutions including hypertonic saline. *Advances in Surgery* 1995;28:133-70.
88. Jones RO, Carlson DE, Gann DS. A circulating shock protein that depolarizes cells in vitro depresses myocardial contractility and rate in isolated rat hearts. *J Trauma* 1994;37:752-8.
89. Eastridge BJ, Darlington DN, Evans JA, et al. A circulating shock protein depolarizes cells in hemorrhage and sepsis. *Ann Surg* 1994;219:298-305.
90. Hardaway RM. Traumatic shock alias posttrauma critical illness. *Am Surg* 2000;66:284.
91. Groeneveld AB. Albumin and artificial colloids in fluid management: Where does the clinical evidence of their utility stand. *Crit Care* 2000;4:16-20.
92. Kolecki P, Menckhoff CR. Hypovolemic shock. *eMedicine Journal*, 2001; 2(12): 1-8.

93. Lucas CE, Ledgerwood AM, Rachwal WJ, et al. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *J Trauma*, 1991;31:927-33.
94. Guo W, Magnotti LJ, Ding J, et al. Influence on mesenteric lymph cytokine production in rats with hemorrhagic shock. *J Trauma*, 2002;52:1178-85.
95. Kandilci H.B, Gümüşel B: Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi,2005; 25(1):5-49.
96. Aktan A.Ö, Yalçın A.S: Ischemia-Reperfusion Injury, Reactive Oxygen Metabolites, and the Surgeon. *Turk J Med Sci*,1998; 28(1): 1-6.
97. Ekim H, Erdoğan H.B, Kutay V, Başel H, et al: Abdominal Aortaya Kros Klemp Konmasının Neden Olduğu İskemi/Reperfüzyon Hasarının Akciğerlere Etkisi. *Van Tıp Derg*, 2005;12 (3):175-178.
98. Gökşin İ, Akbulut M, Baltalarlı A, Saçar M, et al: Normovolemik hemodilüsyonun alt ekstremitte iskemi-reperfüzyonu sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine olan etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*,2006; 14(1):54-58.
99. Tekeli A, Akgün S, Civelek A, Üçbir S, et al: Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyonu sonucunda Gelişen Akciğer Hasarının Önlenmesinde Farklı Bir Ajan: FK 506 (Takrolimus). *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 9:242-246.
100. Köksal C, Bozkurt AK, Sirin G, Konukoglu D, et al: Aprotinin Ameliorates İschemia / Reperfusion İnjury in a Rat Hind Limb Model. *Vascular Pharmacology*, 2004; 41(4- 5), 125- 129.
101. Nwose P.E, Regueira F.M, Sierra A, Diez-Caballero A, et al: Effect of Treatment with Tranexamic Acid on Complement Activation and İschemia Reperfusion in Liver Transplantation in Pigs. *İschemia–reperfusion injury; postoperative liver function. Transplantation Proceedings*, 1999;31(6): 2431- 2432.
102. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973; 5(4): 395- 407.
103. Li C, Jackson RM: Reactive Species Mechanism of Cellular Hypoxia-Reoxygenation İnjury. *Am J physiol Cell Physiol*,2002; 82: 227- 241.
104. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Cell İnjury and Adaptation. *Basic Pathology USA*, W.B. Saunders Company,1992; 5- 9.

105. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58(2): 95- 117.
106. Günaydın B, Çelebi H: Genel Anesteziklerin Serbest Radikaller ve Antioksidanlarla İlişkisi. *Anestezi dergisi*, 2003; 11(2):87- 98.
107. Kim Yh, Koh Jy. The role of NADPH Oxidase and Neuronal Nitric oxide Synthase in Zinc-57THOD induced Poly (ADP-Ribose) Polymerase Activation and Cell Death in Cortical Culture. *Exp Neurol*, 2002;177:407- 18.
108. Reilly PM, Schiller J, Bulkley GB: Pharmacological Approach to Tissue Injury Mediated Free Radicals and Other Reactive Oxygen Metabolites. *Am J Surg*,1991; 161: 488- 503.
109. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N: Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Review. *Cardiovascular Research*,2000; 47:446- 456.
110. Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S: Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by Nitric oxide. Potential role in Atherogenesis. *Federation of European Biochemical Societies Letters (FEBS Lett)*,1993; 334:1704.
111. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, et al: Apparent Hydroxyl Radical Production by Peroxynitrite. Implications for Endothelial Injury from Nitric Oxide and Superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 1620- 1624.
112. Bernovky C: Nucleotide Chloramines and Neutrophil Mediated Cytotoxicity. *FASEB J*, 1991; 5: 295- 300.
113. Noronha-Dutra AA, Epperlein MM, Woolf N. Reaction of nitric oxide with hydrogen peroxide to produce potentially cytotoxic singlet oxygen as a model for nitric oxide-mediated killing. *FEBS* 1993; 321: 59–62.
114. Clancy RM, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB: Nitric oxide, an endothelial cell relaxant factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest*,1992; 90: 1116- 1121.
115. Ascer E, Holier HL, Strandness DE, Haimovici H: Metabolic complications of acute arterial occlusion and skeletal muscle ischemia: myonephropatic-metabolic syndrome. *Haimovici's Vascular Surgery Principles and Techniques*, Cambridge, Blackwell Science. 1996; pp: 509- 30.



116. Fantini GA, Conte MS: Pulmonary failure following lower torso ischemia: clinical evidence for a remote effect of reperfusion injury. *Am J Surg*,1995; 61: 316- 9.
117. Berkan Ö, Yıldız E, Ayan S, Gökçe G: Ratlarda geçici abdominal aort oklüzyonu sonrasında oluşan renal hasarın azaltılmasında askorbik asidin rolü. *Damar Cerrahisi Dergisi*,2002; 1: 17-20.
118. Pararajasingam R, Weight SC, Bell PRF et al: Prevention of Renal İmpairment Following Aortic Cross-Clamping by Manipulation of the Endogenous Renal Nitric Oxide Response. *Eur J Vasc Endovasc Surg*,2000; 19: 396- 399.
119. Rabb H, Mendiola CC, Dietz J. et al: Role of CD11a and CD 11b in ischemic acut renal failure in rats. *Am J physiol*, 1994; 267 F: 1052- 1058.
120. Kelly KJ, Williams WW, Colvin RB, el al: Antibody to intercellular adhesion molecule-1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* , 1994; 91:812-816.
121. Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavelec RS: Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol*,1983;111: 98- 111.
122. Winn RK, Minelicic D. Vedder B, et al: monoclonal antibodies to leukocyt and endothelial adhesion molecules attenuate ischemic reperfusion injury. *Behring Inst Mitt*,1993; 92: 229- 237.
123. Smith MS Holm-Rutili L, Perry AM. Et al: Role of neutrohils in hemorrhagic shock induced gastric mucosal injury in the rat. *Gastroenterology*,1987; 93: 466- 471.
124. Linus SL, Whittenburg D, Parsons PE, et al: İschemia increases neutrophil retention and worsens acut renal failure: role of oxygen metabolites and ICAM- 1 *Kidney*, 1995; 48: 584- 1591.
125. Ar'Rajab A, Dawidson I, Fabia R: Reperfusion injury. *New Horiz May*,1996; 4(2):224- 234.
126. Peller MS: Free radikal-mediated post ischemic injury in renal transplantation. *Ren Fail*, 1992;14(3):257- 250.
127. Greene EL, Peller MS: Oxygen free radikals in acut renal failure: *Miner Electrolyte Metab*,1991; 17(2):124- 132.

128. Rahman A, Üstündağ B, Çekirdekçi A, Özercan İH: Renal iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasında trimetazidinin rolü: Deneysel çalışma. Damar Cerrahisi Dergisi, 2000; 3: 1- 6.
129. Önal A, Astarçioğlu H, Örmen M, Atila K, et al: Sıçandaki Renal İskemi-Reperfüzyon hasarında L-karnitinin Koruyucu Etkisi. Ulusal Travma Derg, 2004;10(3) 160- 167.
130. Ergun O, Ulman C, Kilicalp AS, Ulman I: Carnitine as a Preventive Agent in Experimental Renal İschemia-Reperfusion İnjury. Urol Res, 2001; 29:n186- 189.
131. Nakano H, Boudjema K, Jaeck D, Alexandre E, Imbs P: Amelioration of hepocellular integrity and inhibition of sinusoidal oxidative stress by N-acetylcysteine pretreatment in cold ischemia-reperfusion injury of rat liver. Eur Surg Res, 1996: Jul-Aug;28(4):245-55.
132. Bahlmann FH, de Groot K, Haller H, Fliser D. Erythropoietin is it more than correcting anaemia? Nephrol Dial Transplant 2004; 19:20- 2.
133. Bakkaloğlu S, Tümer N, Ekim M, Yalçınkaya F. Kronik böbrek yetmezliğinde anemi ve eritropoetin kullanımı. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1998; 2: 54- 8.
134. Ateş E, Yalçın AU, Yılmaz S, Kökenen T, Tokyol C. Protective effect of erythropoietin on renal ischemia and reperfusion injury. ANZ J Surg 2005; 75: 1100- 5.
135. Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, Divoux D, Nouvelout A, MacKenzie ET, Petit E. Apotential role of erythropoietin in focal permanent ischemia in mice. J Cereb Blood Flow Metab.1999;19(6): 643- 651.
136. Youssoufian H, Langmore G, Neumann D, Yoshimura A, Lodish HF. Structure, function and activation of the erythropoietin receptor. Blood 1993;81: 2223- 2236.
137. Berkan Ö. Kantarcıoğlu N. Günay İ. Yıldız E. Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyona Bağlı Gelişen Akciğer Hasarında Askorbik Asidin Etkisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi Ekim 2001, 9; 4: 238- 241.
138. Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoiefunctions: biology and clinical promise. Kidney Int. 2006 Jul;70(2): 246- 50.

139. Olsen NV, Central nervous system frontiers for the use of erythropoietin. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 4:S323- 30.
140. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*: 1990; 186: 421- 31.
141. Visser P, Akkersdijk GJ, Blankenstein JD. In- hospital mortality of ruptured abdominal aortic aneurysm: a population –based analysis of 5593 patients in the Netherlands over a 10- year period. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2005;30(4): 359- 64.
142. Acosta Z, Lindbald B, Zdanowski Z. Predictors for outcome after open and endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms.*Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33; 277-284.
143. Lozano FS, Rodriquez JM, Criado FJ et al. Postoperative evolution of inflammatory response in a model of suprarenal aortic cross-clamping with or without hemorrhagic shock. Systemic and local reactions. *World J Surg* 2005; 29: 1248- 1258.
144. O’Connor AM, Stavey D, Entwistle U, Llewelyn-Thomas H, Rovner D, Holmes-Rovner M, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Library* 2005, Issue 4.
145. Hardman D, Fisher C, Patel M, Neale M, Chambers J, Lane R, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: who should be offered surgery. *J Vasc Surg* 1996;23: 123- 9.
146. McCombs PR, Roberts B: Acute renal failure following resection of abdominal aorticaneurysm. *Surg Gynecol Obstet*.1979;148: 175- 178.
147. Denton MD, Marsden PA, Luscinskas FW, Brenner BM, Brady HR Cytokine-induced phagocyte adhesion to human mesangial cells: role of CD11/CD18 integrins and ICAM- 1. *Am J Physiol*. 1991;261(6 Pt 2): F1071- 9.
148. Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung. *Am J Pathol*. 1997;150(5): 1773- 84.
149. Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg*. 1991;78(6): 651- 5.
150. Bishop GA, Hall BM. Expression of leucocyte and lymphocyte adhesion molecules in the human kidney. *Kidney Int*. 1989;36(6): 1078- 85.

151. Andersen CB, Blaehr H, Ladefoged S, Larsen S. Expression of the intercellular adhesion molecule- 1 (ICAM- 1) in human renal allografts and cultured human tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(2): 147- 54.
152. Kelly KJ, Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH, Williams WW Jr, Meehan SM, Meschter CL, Christenson JG, Bonventre JV. An oral platelet-activating factor antagonist, Ro- 24- 4736, protects the rat kidney from ischemic injury. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 2): F1061- 7.
153. Sato H, Zhao ZQ, Todd JC, et al. Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 399- 4 09.
154. Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, et al. TNF- $\alpha$  causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and-independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: H2565- 74.
155. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, Salio M, Cerami A, and Brines M. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2003;100: 4802-4806.
156. Yang YY, Lin HC, Lee WC, Huang YT, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Plasma erythropoietin level in patients with cirrhosis and its relationship to the severity of cirrhosis and renal function. *Gastroenterol Hepatol*. 2003 Oct;18(10): 1156- 61.
157. Fliser D, Haller H. Erythropoietin and treatment of non-anemic conditions--cardiovascular protection. *Semin Hematol*. 2007;44: 212– 7.
158. Assaraf MI, Diaz Z, Liberman A, Miller WH, Jr, Arvanitakis Z, Li Y, Bennett DA, Schipper HM. Brain erythropoietin receptor expression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007; 66: 389–98.
159. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabro A, Campagna SM, Nuti R. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J*. 2006;152:1096, 9–15.

- 160.** Gleissner CA, Klingenberg R, Staritz P, Koch A, Ehlermann P, Wiggen-hauser A, Dengler TJ. Role of erythropoietin in anemia after heart transplantation. *Int J Cardiol.* 2006;112:341–7.
- 161.** M. Lombardero, K. Kovacs, B.W. Scheithauer. Erythropoietin: A Hormone with Multipl Functions. *Pathobiology.* 2011; 78: 41- 53.
- 162.** Sharples EJ, Thiemermann C, Yaqoob MM. Mechanisms of disease: Cell death in acute renal failure and emerging evidence for a protective role of erythropoietin. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005; 1: 87–97.
- 163.** Sharples EJ, Yaqoob MM. Erythropoietin in experimental acute renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2006;104:e83–8.
- 164.** Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, Ribuot C. Erythropoietin and myocardial protection: what's new? *Fundam Clin Pharmacol.* 2005 Aug;19(4): 439- 46.
- 165.** Calapai G, Marciano MC, Corica F, Allegr A, Parisi A, Frisina A, Caputi AP, Buemi M. Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation. *Eur J Pharmacol.* 2000 Aug 11;401(3): 349- 56.
- 166.** Sepodes M, Maio R, Pinto R, Sharples E, Oliveira P, McDonald M, Yaqoob M, Thiemermann C, Mota Filipe H. Recombinant human erythropoietin protects the liver from hepatic ischemia reperfusion injury in the rat. *Transpl int,2006 Nov;19(11): 919- 26.*
- 167.** Robinson Y, Hostmann A, Matenov A, Ertel W, Oberholzer A. Erythropoiesis in Multipl Injured Patients. *J Trauma.* 2006; 61: 1285- 1291.
- 168.** Algin MC, Hacıoglu A, Yaylak F, Gulcan E, Aydin T, Hacıoglu BA, Ilhan D, Cevik AA, Ates E. The role of erythropoietin in hemorrhagic shock-induced liver and renal injury in rats. *Adv Ther.*2008 Dec;25(12): 1353- 74.
- 169.** Kao RL, Xenocostas A, Rui T, Huang W, Martin CM. The effect of erythropoietin on microcirculation perfusion and tissue bioenergetics of the small intestine in a hemorrhagic shock and resuscitation rat model. *J Trauma.* 2010 Jun; 68(6): 1342- 8.
- 170.** Wu WT, Lin NT, Subeq YM, Lee RP, Chen IH, Hsu BG. Erythropoietin protects severe haemorrhagic shock-induced organ damage in conscious rats. *Injury.* 2010 Jul;41(7): 724- 30.

171. Kiriş İ, Okutan H, Savaş Ç, Yönden Z, et al: Deneysel Aortik İskemi-Reperfüzyon Modelinde Renal Hasara Gadolinyum Klorürün Etkisi. Turkish Journal Vasc. Surgery, 2005;14 (2):13-18.
172. Lidsay T, Walker P, Romaschin A. Acute pulmonary injury in a model of ruptured abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 1995; 22: 1- 8.
173. Harkin D:W, Maron C.D, Rother R.P, Romaschin A, Rubin B.B, Lindsay T.F.C5 complement inhibition attenuates shock and acute lung injury in an experimental model of ruptured abdominal aortic aneurysm. British J.Surg 2005; 92: 1227- 1234.
174. Boyd AJ, Rubin BB, Walker PM, Romaschin TB, Lindsay TF. A CD18 monoclonal antibody reduces multiple organ injury in a model of ruptured abdominal aortic aneurysm. Amj Physiol Heart crit Physiol 1999; 277: 172- 182.
175. Shahani R, Marshal J, Barry R,Walker PM, Lindsay TF. Role of TNF- $\alpha$  in myocardial dysfunction after hemorrhagic shock and lower-torso ischemia. Am J Physiol. Heart Circ. Physiol.2000; 278: 942- 950.
176. Patel NS, Sharples EJ, Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Britti D, Yaqoob MM, Thiernemann C. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia reperfusion in the Mouse kidney in vivo. Kidney nt. 2004 Sep;66(3): 983- 9.
177. Sakamaki F, Hoffmann H, Muller C, Dienemann H, Messmer K, Schildberg FW. Reduced lipid peroxidation and ischemiareperfusion injury after lung transplantation using low-potassium dextran solution for lung preservation. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(4 Pt 1): 1073- 81.
178. Nancy L. Kanagy, PhD. Michael F. Perrine, BS, Dora K.Cheung, PharmD, and Benjimen R. Walker, PhD. Erythropoietin Administration In Vivo Increases Vasculer nitric Oxide Synthase Expression. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;42: 527- 533.